

Аметов А.С.

Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения

Том 2.

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970432808.html>

Издательство ГЭОТАР-Медиа

ISBN 978-5-9704-3280-8.

Год издания 2015

Оглавление

К читателю	5
Список сокращений.....	6
Введение	7
Предисловие к 3-му изданию	13
Глава 1. Ожирение.....	15
ЖИРОВАЯ ТКАНЬ: РЕВОЛЮЦИОННЫЕ ОТКРЫТИЯ	22
ПРИЧИНЫ ОЖИРЕНИЯ	40
РАЦИОН ПИТАНИЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ.....	41
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ФАКТОР ЭВОЛЮЦИИ	42
КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ	43
ЛЕЧЕНИЕ	46
ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ	47
Глава 2. Diabetes mellipidus . Роль и место липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2-го типа	56
ВВЕДЕНИЕ	56
ЛИПОТОКСИЧНОСТЬ - ЦЕНТРАЛЬНОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА САХАРНОГО ДИАБЕТА	56
ВЛИЯНИЕ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ЖИРОВУЮ ТКАНЬ.....	62
ВЛИЯНИЕ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА β -КЛЕТКИ.....	62
ВЛИЯНИЕ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ПЕЧЕНЬ	63
ВЛИЯНИЕ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА МЫШЦЫ	64
ВЛИЯНИЕ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА МИОКАРД	65
РОЛЬ КОНТРОЛЯ МАССЫ ТЕЛА И ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЖИРА В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА	66
ИССЛЕДОВАНИЕ № 1	68
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	68
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	68
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР	70
ИССЛЕДОВАНИЕ № 2	71
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	71
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	80
Глава 3. Ожирение и эректильная дисфункция	85

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ	86
ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И АДИПОКИНЫ	87
ДИАГНОСТИКА ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ.....	89
ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ.....	90
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-5.....	91
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	93
ИНТРАКАВЕРНОЗНЫЕ ИНЪЕКЦИИ	94
ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНА.....	95
ТЕРАПИЯ АНДРОГЕНАМИ	95
ВАКУУМНАЯ ТЕРАПИЯ	96
КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ.....	96
РЕЗУЛЬТАТЫ.....	97
ОБСУЖДЕНИЕ.....	102
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
Глава 4. Рациональное питание при сахарном диабете 2-го типа: современные представления, принципы, нормативная база, практические рекомендации	109
ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ДИЕТЫ.....	114
УГЛЕВОДЫ	115
ЖИРЫ	123
БЕЛКИ	125
ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ БЛЮД. РЕЖИМ ПИТАНИЯ..	127
Глава 5. Медицинские аспекты религиозного поста	136
ПРАВОСЛАВНЫЙ ПОСТ	137
ЙОМ-КИППУР И ТИША БЕ-АВ.....	144
РАМАДАН	146
ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К СОБЛЮДЕНИЮ РЕЛИГИОЗНОГО ПОСТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА.....	148
ВЫВОДЫ.....	148
Глава 6. Бариатрическая хирургия в лечении сахарного диабета 2-го типа и ожирения...	150
Глава 7. Терапевтическое обучение пациентов с сахарным диабетом: прошлое, настоящее и будущее	174
ВВЕДЕНИЕ	174
ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОБУЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ.....	175
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБУЧЕНИЕ	177

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ. ШКОЛЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА	177
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СЕГОДНЯ: ДОСТИГНУТЫЕ УСПЕХИ И НЕПРЕОДОЛЕННЫЕ ТРУДНОСТИ	178
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ	179
ДИСТАНЦИОННЫЕ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ.....	180
ЭЛЕКТРОННЫЕ ДНЕВНИКИ САМОКОНТРОЛЯ И «КАЛЬКУЛЯТОРЫ ДОЗ»	181
ИНТЕРАКТИВНЫЕ И ИГРОВЫЕ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ.....	181
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ.....	182
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	185
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ. БУДУЩЕЕ	190
Глава 8. Гликемический контроль при остром коронарном синдроме.....	195
ГИПЕРГЛИКЕМИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЕЕ КОНТРОЛЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ	195
СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ГЛЮКОКАРДИОМОНИТОРИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ.....	197
МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ	200
ДИСКУССИЯ О СТРАТЕГИЯХ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ	201
Дополнительные иллюстрации	209

Аннотация

Современная диабетология обращает самое серьезное внимание на метаболизм жировой ткани потому, что жировая ткань очень тесно связана с функционирующей массой β -клеток поджелудочной железы, а липотоксичность является важным фактором, который следует обязательно контролировать, причем уже на ранних этапах лечения сахарного диабета 2 типа. В связи с этим 2-й том нашей книги посвящен метаболизму жировой ткани в норме и при различных патологических состояниях, в первую очередь при сахарном диабете 2 типа. Кроме того, в книге представлены данные, касающиеся фармакологического нефармакологического подходов к лечению ожирения, наряду с основными принципами бариатрической хирургии. Мы также посчитали принципиально важным представить данные в отношении питания пациентов сахарным диабетом 2 типа вообще и в сочетании с ожирением наряду с рекомендациями по питанию во время религиозного поста. Меняется современное отношение к ожирению, и вместо слов "борьба с ожирением" мы думаем и говорим: "Контроль и управление метаболизмом жира!". Книга адресована врачам-специалистам, занимающимся диагностикой и лечением пациентов с сахарным диабетом 2 типа; предназначено также для профессионального обучения и повышения квалификации практикующих врачей.

К читателю

Сахарный диабет - одно из наиболее распространенных заболеваний в промышленно развитых странах, где им больны до 4-5 процентов всего населения, и является острейшей медико-социальной проблемой.

В Российской Федерации зарегистрировано около 2 млн человек, больных сахарным диабетом. Однако по результатам эпидемиологических исследований количество больных сахарным диабетом достигает 9 млн человек.

Основной причиной ранней инвалидизации и летальности являются сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета. Среди больных сахарным диабетом смертность от болезней сердца и инсульта наблюдается в 2-3 раза, слепота в 10 раз, нефропатия в 12-15 раз, гангрена конечностей в 20 раз чаще, чем среди населения в целом.

Для решения комплекса вопросов, обеспечивающих высокое качество жизни миллионам граждан России, больных сахарным диабетом, была создана федеральная программа «Сахарный диабет». Основные цели программы - радикальное увеличение продолжительности и улучшение качества жизни путем обеспечения специализированной медицинской помощью лиц, больных сахарным диабетом, проведение профилактики сахарного диабета и его поздних осложнений.

Одним из основных пунктов реализации программы является организация диабетологической службы в нашей стране, где наряду с созданием Федерального диабетического центра, региональных диабетических центров, государственного регистра лиц, больных сахарным диабетом, включен раздел подготовки высококвалифицированных кадров.

Данное руководство предназначено для врачей-специалистов, занимающихся диагностикой и лечением пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа.

Считаю издание данного руководства актуальным, выполненным в рамках задач, обозначенных в федеральной программе «Сахарный диабет», и соответствующим требованиям отечественного здравоохранения.

В добрый путь!

Академик РАН, директор ЭНЦ Минздрава РФ, главный эндокринолог Минздрава РФ, вице-президент РАН, президент РАЭ, заслуженный деятель науки РФ И. И. Дедов

Список сокращений

ADA - Американская диабетическая ассоциация

DIGAMI - The Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction

HbA_{1c} - гликированный гемоглобин

NO - оксид азота

БЖ - бандажирование желудка

БЖТ - белая жировая ткань

БПШ - билиопанкреатическое шунтирование

ВГП - вертикальная гастропластика

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГИ - гликемический индекс

ГПП - глюкагоноподобный пептид

ГШ - гастрощунтирование

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИЛ - интерлейкин

ИМТ - индекс массы тела

КЖТ - коричневая жировая ткань

ЛПВП - липопротеин высокой плотности

ЛПНП - липопротеин низкой плотности

МИЭФ - международный индекс эректильной функции

МНЖК - мононенасыщенная жирная кислота

НЖК - насыщенная жирная кислота

ОБ - окружность бедер

ОИМ - острый инфаркт миокарда

ОТ - окружность талии

ПВ - пищевое волокно

ПНЖК - полиненасыщенная жирная кислота

ПРЖ - продольная резекция желудка

ПСМ - препарат сульфонилмочевины

СД - сахарный диабет

СЖК - свободная жирная кислота

СМ - сульфонилмочевина

ССЗ - сердечно-сосудистое заболевание

ТГ - триглицерид

ФДЭ - фосфодиэстераза

ФНО - фактор некроза опухоли

ХС - холестерин

цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат

ЭД - эректильная дисфункция

ЭКГ - электрокардиография

ЭР – эритроциты

Введение

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Вы держите в руках переработанное, дополненное и обновленное 3-е издание книги «Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения». Данный проект глобально посвящен моим учителям - профессору Екатерине Алексеевне Васюковой и профессору Юрию Николаевичу Касаткину. Хотя каждое издание мы решили посвящать знаменательным событиям нашей жизни.

Так, 2-е издание было посвящено 80-летнему юбилею нашей кафедры, организованной в 1933 г. по инициативе профессора В.Д. Шервинского, а первым заведующим кафедрой был заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Н.А. Шерешевский.

Василий Дмитриевич Шервинский (1850-1941 гг.) - выдающийся терапевт и эндокринолог, основоположник отечественной клинической эндокринологии. В 1922 г. по инициативе В.Д. Шервинского был организован Институт органопрепаратов и органотерапии, который в 1925 г. был реорганизован в Государственный институт экспериментальной эндокринологии Наркомздрава РСФСР. В.Д. Шервинский был первым директором этого института. В 1924 г. он создал Российское общество эндокринологов, а в 1933 г. открыл Курсы подготовки врачей-терапевтов по специальности «эндокринология», которые были преобразованы в кафедру эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей.

Первым заведующим кафедрой эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей (на базе Государственного института экспериментальной эндокринологии Наркомздрава РСФСР, Эндокринологического научного центра) был Николай Адольфович Шерешевский.

Заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Николай Адольфович Шерешевский возглавлял кафедру эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей (Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей, Российской медицинской академии последипломного образования) в течение 32 лет, до 1965 г., когда кафедру возглавила его ученица - профессор Е.А. Васюкова.



Василий Дмитриевич Шервинский

Н.А. Шерешевский (1885-1961) - терапевт и эндокринолог, окончил Московский университет в 1911 г., после окончания института работал заведующим терапевтическим отделением подмосковного санатория, с 1918 по 1921 гг. - главный врач ряда госпиталей Красной Армии.

После защиты кандидатской диссертации с 1921 г. вел доцентский курс клинической эндокринологии во 2-м МГУ. С 1934 по 1952 г. - директор Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов, с 1933 г. - профессор, зав. кафедрой эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей. Всю жизнь Н.А. Шерешевский свято выполнял свой долг врача. За 42 года врачебной деятельности он консультировал и лечил многих больных, десятки и сотни тысяч этих пациентов обязаны ему избавлением от болезней или облегчением их страданий, а очень многие обязаны жизнью.

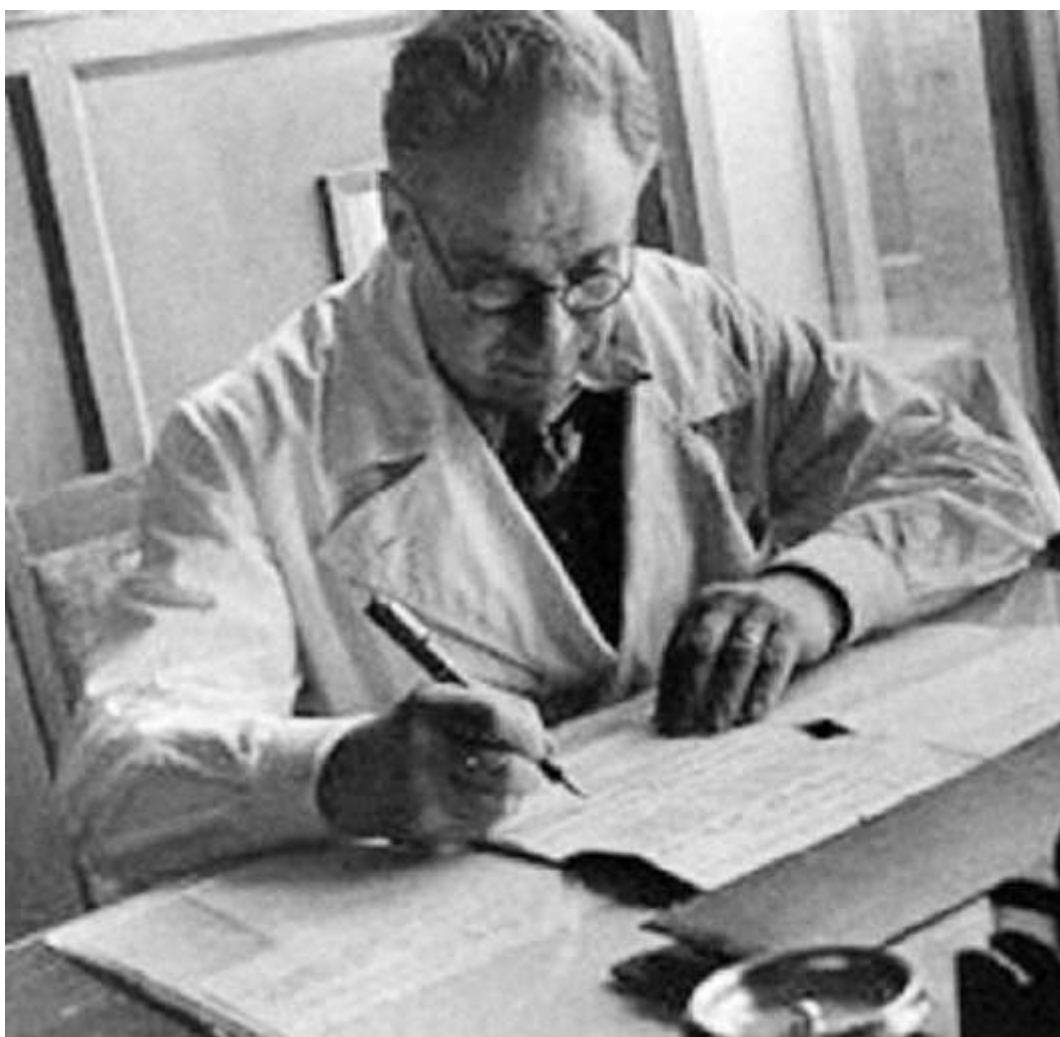
Н.А. Шерешевский в своих научных исследованиях много внимания уделял различным проблемам эндокринологии, широко известны его труды по эпидемиологии

зоба, гипофизарно-надпочечниковым заболеваниями и другим вопросам клинической эндокринологии, по лечению, в том числе хирургическому, диффузного токсического зоба. Он предложил метод подготовки больных к операции - так называемый метод Шерешевского.

Известен также симптом Шерешевского, наблюдающийся при тиреотоксикозе, миопатии, полирадикулоневритах: невозможность встать после приседания вследствие слабости мышц ног.

В 1925 г. впервые в мире описал классический фенотип наследственного гипогонадизма на примере истории болезни 25-летней женщины (синдром моносомии по X-хромосоме). Проф. Г. Тернер (США) описал аналогичный синдром значительно позднее - в 1938 г. По фамилиям этих ученых данное заболевание известно как синдром Шерешевского-Тернера.

Выдающийся ученый, Н.А. Шерешевский создал целую научную школу, воспитал 40 кандидатов и 20 докторов наук, был автором более 100 научных работ, 3 учебников и 3 монографий.



Николай Адольфович Шерешевский

С 1962 по 1981 г. кафедру эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей Минздрава СССР возглавляла профессор Екатерина Алексеевна Васюкова, ученица Н.А. Шерешевского, заслуженный деятель науки РСФСР, доктор медицинских наук, выдающийся педагог, врач, и организатор здравоохранения, одна из ведущих клиницистов-эндокринологов нашей страны.

Е.А. Васюкова родилась 18 ноября 1905 г. в селе Вертуновка Серебряного района Саратовской области, в 1930 г. закончила 2-й Московский государственный университет.

По окончании университета Е.А. Васюкова работала с 1930 по 1932 г. клиническим ординатором в Городской клинической больнице №1, а с 1932 по 1962 г. - в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР вначале научным сотрудником, заведующей терапевтическим отделением, заместителем директора по научной работе, а с 1952 г. - директором этого института. С 1952 по 1970 г. Е.А. Васюкова была главным редактором газеты «Медицинский работник». С 1960 г. она - консультант 4-го Главного управления при Минздраве СССР.

Под руководством Е.А. Васюковой была создана проблемная комиссия союзного значения «Физиология и патология эндокринной системы».

В 2005 г. исполнилось 100 лет со дня рождения Екатерины Алексеевны Васюковой. Это событие было широко отмечено медицинской общественностью. В рамках конгресса «Человек и лекарство» состоялось специальное заседание под председательством академика А.Г. Чучалина, на котором выступили с докладами ведущие ученые-эндокринологи нашей страны. Кроме того, был издан специальный номер «Русского медицинского журнала» под названием «Эндокринология - вчера, сегодня, завтра», полностью посвященный этому событию.



Екатерина Алексеевна Васюкова

Е.А. Васюкова проявила себя как талантливый организатор эндокринологической службы. Под руководством профессора Е.А. Васюковой впервые в стране детально разработаны вопросы взаимоотношений гормонов при гипоталамо-гипофизарных заболеваниях, таких как болезнь Иценко-Кушинга и акромегалия. Ученым кафедры принадлежит приоритет в создании методов ранней диагностики сахарного диабета (СД), в разработке классификации, диагностики и лечения аномалий полового развития, предложены методы лечения болезни Иценко-Кушинга, гинекомастии, заболеваний щитовидной железы. При Е.А. Васюковой на кафедре были внедрены современные иммунологические и дерматоглифические методы исследования при эндокринных заболеваниях, детально изучена система свертывания крови при эндокринной патологии, проведено первое клиническое исследование нового гормона щитовидной железы - тиреокальцитонина, влияющего на фосфорно-кальциевый обмен.

Много сил и внимания Екатерина Алексеевна уделяла подготовке научных и врачебных кадров. Ее лекции и клинические разборы отличались яркостью формы и глубиной содержания. Под ее руководством защищено 16 докторских и 63 кандидатские диссертации.

Она автор более 200 научных работ, в том числе 14 монографий и руководств по эндокринологии. Среди них: «Актуальные вопросы диабетологии», «Современные представления о патогенезе сахарного диабета и диабетической микроангиопатии», «Стероидные гормоны коры надпочечников и методы их определения» (1978); «Болезнь Иценко-Кушинга у детей» (1981); «Нарушения роста. Ожирение» (1982); «Неотложные состояния в эндокринологии», «Болезнь Иценко-Кушинга» (1983); «Современная концепция патогенеза диффузного токсического зоба» (1985); «Диабетическая автономная кардиальная невропатия», «Диетотерапия сахарного диабета» (1986) и др.

Научные исследования кафедры были тесно связаны с развитием клинической эндокринологии. Под руководством Е.А. Васюковой проводились широкие международные исследования с различными странами, кафедра являлась не только кузницей отечественных научных кадров, но и подготовила много специалистов высшей категории из других стран: Болгарии, Германии, Северной Кореи, Монголии, Доминиканской Республики, Боливии, Никарагуа, Венгрии и Польши.

Под руководством Е.А. Васюковой кафедра эндокринологии стала базой Фармкомитета, которой доверяли проведение клинических исследований по апробации и внедрению в клиническую практику новых лекарственных препаратов для лечения эндокринных заболеваний, разработанных ведущими учеными как в нашей стране, так и в других странах.

По результатам научных исследований кафедры регулярно проводились международные симпозиумы, посвященные самым современным вопросам патогенеза, диагностики и лечения эндокринных заболеваний.

За большие заслуги перед страной Е.А. Васюкова награждена орденами Ленина, Октябрьской Революции, Дружбы народов, двумя орденами Трудового Красного Знамени, медалями Советского Союза.

Блестящий клиницист, требовательный, но справедливый учитель - профессор Е.А. Васюкова всегда будет служить нам примером преданного отношения к врачебному долгу, делу и своим ученикам.

В настоящее время на кафедре работают 5 профессоров, д-ра мед. наук, 5 доцентов, канд. мед. наук, и 2 старших лаборанта.

Следует отметить, что сотрудниками кафедры разработана и утверждена Унифицированная программа подготовки врачей-специалистов в области эндокринологии. Наряду с квалификационными тестами сотрудниками кафедры

разработаны 22 учебные программы послевузовской подготовки врачей по специальностям «эндокринология» и «диабетология» для интернов, ординаторов, аспирантов и врачей-специалистов эндокринологов и диабетологов, включая и квалификационные тесты для оценки знаний специалистов.

Необходимо подчеркнуть, что мы уделяем первостепенное внимание усовершенствованию педагогической работы, являясь «кузницей» высококвалифицированных кадров. За последние 12 лет на кафедре эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования прошли повышение квалификации по эндокринологии и диабетологии 3516 врачей, постоянно выполняя план на 103-146%. Кроме того, за этот период времени кафедра провела 43 выездных цикла, на которых прошли подготовку 1422 слушателя.

Большое внимание кафедра уделяет подготовке молодых кадров. Так, за период с 2003 г. по настоящее время прошли обучение 174 клинических ординатора и успешно защитили диссертации 76 аспирантов! В настоящее время на кафедре обучаются 33 ординатора первого и второго годов обучения и 20 аспирантов.

За последние 12 лет сотрудниками кафедры проведено 65 клинических исследований, по результатам научных исследований опубликовано 885 статей, в том числе 18 в зарубежных журналах. Издано 4 монографии.

Сотрудники кафедры регулярно выступают с докладами на российских и международных конгрессах, конференциях и съездах, всего сделано 215 докладов.

В течение последних 6 лет дважды в год проводятся междисциплинарные конференции на тему «Мультидисциплинарное и многофакторное управление СД 2-го типа», а в течение последних 2 лет проводятся также конференции молодых ученых, в которых принимают участие аспиранты многих кафедр нашей академии.

Главные научные исследования последних лет направлены на непрерывное совершенствование образования врачей-эндокринологов и диабетологов, на изучение вопросов патогенеза и лечения СД 2-го типа, метаболического синдрома, артериальной гипертензии при СД, обоснования патогенетических методов терапии и профилактики, на изучение заболеваний щитовидной железы и других заболеваний эндокринной системы.

Кафедра эндокринологии расположена на базе двух великолепно оснащенных и организованных клинических центров - Научноклинического центра ОАО «РЖД» и ЦКБ Гражданской авиации. Главный принцип взаимодействия с этими медицинскими центрами - взаимовыгодные партнерские отношения.

Под эгидой кафедры и при активном участии ее сотрудников в настоящее время издаются 3 журнала: «Эндокринология: новости, мнения, обучение», «Диабетогрфия» и «Диабет. Образ жизни».

С момента 2-го издания нашей книги, обобщившей многолетний международный и отечественный опыт в области диабетологии, прошел всего лишь 1 год. Однако за это время в печати появилось много новых интересных и важных для науки и практики факторов! В связи с чем мы приняли решение сделать и опубликовать 3-е, многотомное издание.

Принципиально важно, что издание получило высокие оценки у двух рецензентов, ведущих ученых-специалистов нашей страны: профессора, д-ра мед. наук Михаила Борисовича Анциферова, главного эндокринолога г. Москвы, и профессора, д-ра мед. наук Юрия Шавкатовича Халимова, главного эндокринолога Санкт-Петербурга, что позволило Министерству образования и науки РФ рекомендовать данную книгу в качестве учебного пособия для использования в учебном процессе образовательных учреждений, реализующих основную профессиональную программу (ординатура, интернатура,

аспирантура) и дополнительную профессиональную программу повышения квалификации по специальности «эндокринология» (рег. номер рецензии 389 от 19.09.2013, ФГАУ «Федеральный институт развития образования»).

Мы посвящаем нашу книгу 90-летию Российской ассоциации эндокринологов и очень гордимся, что в свое время выбрали эту замечательную и необыкновенно интересную специальность.

С уважением, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ, заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор

А.С. Аметов

Предисловие к 3-му изданию

СД является наиболее острым вызовом всему мировому сообществу и приоритетом первого порядка национальных систем здравоохранения всех стран мира.

По данным мировой статистики, каждые 5 с умирает 1 пациент с СД, а ежегодно от него погибают более 4,5 млн больных. Следует также обратить внимание на тот факт, что ежегодно в мире производят более 1 млн ампутаций нижних конечностей и более чем у 600000 пациентов развивается слепота. В России, по данным И.И. Дедова и М.В. Шестаковой (2013), ежегодно погибают более 66 000 больных СД.

Необходимо особо отметить, что Организация Объединенных Наций 20 декабря 2006 г. приняла специальную резолюцию, в которой говорится: «В настоящее время СД приобрел черты неинфекционной эпидемии и стал четвертым заболеванием, представляющим реальную угрозу для здоровья человека, после туберкулеза, инфекции вирусом иммунодефицита человека и малярии.

По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «СД является проблемой всех возрастов и всех стран». Поэтому решение многих вопросов, связанных с этим заболеванием, поставлено во многих странах мира на федеральный, государственный уровень.

Известно и признано, что СД - тяжелое, хроническое заболевание и, по мнению экспертов ВОЗ, является великолепной моделью, иллюстрирующей отношение государства, общества к проблеме хронических заболеваний.

В этой связи следует особо отметить, что, несмотря на то что хронические заболевания не излечиваются полностью, важнейшей задачей системы здравоохранения является реализация возможности человека почувствовать себя более или менее здоровым.

Однако следует отметить, что в большинстве стран существующие системы здравоохранения ориентированы на лечение острых состояний, а доступ к ним лиц, страдающих хроническими болезнями, и организация соответствующих служб зачастую затруднены.

В этой связи чрезвычайно актуальной является возможность переориентации существующей системы оказания медицинской помощи, в основу которой должны быть положены следующие принципы.

- Больные, страдающие хроническими заболеваниями, должны наблюдаться в течение длительного периода - в течение всей жизни, что фактически определяет долгосрочные перспективы в отношении исходов, ожиданий, затрат и осложнений.

- Наличие хронического заболевания необходимо учитывать не только в системе оказания медицинской помощи, но и во всех сферах жизнедеятельности - в школе, на работе, дома, в отпуске и во время отдыха. Но, так как система оказания медицинской

помощи обладает научной базой, необходимой для лечения хронических болезней, она должна выполнять роль лидера по отношению к другим социальным системам в развитии и повышении эффективности лечения.

- Так как лечение хронических заболеваний является не столько задачей системы оказания медицинской помощи, сколько функцией повседневной жизни пациента и его семьи, то усилия, прилагаемые системой здравоохранения, должны соответствовать культурным традициям той среды, в которой существует человек.

- Так как основные решения по лечению хронических заболеваний принимаются пациентом и его семьей, то ответственность за процесс лечения и его последствия ложится, в основном, на них. В этой связи особенно важно подчеркнуть необходимость специального образования и поддержки в принятии решений со стороны медицинского персонала.

- Эффективное долгосрочное лечение хронических болезней требует сочетания разнообразных знаний и опыта и, следовательно, создания группы лиц - команды, которая может предоставить свой опыт и подготовлена для совместной работы. В то же время пациент и его семья являются полноправными членами этой команды.

- Таким образом, разделение ответственности за эффект лечения, а также управление хроническим заболеванием между всеми членами команды диктует серьезную необходимость информирования и обучения пациентов относительно всех аспектов их состояния, а также воздействия болезни на их жизнь.

- Пациент, страдающий хроническим заболеванием, и его семья должны пройти курс обучения, которое включает в себя процесс приобретения знаний, мотивацию и поддержку, развитие усилий, навыков и понятийной структуры, облегчающей непрерывное применение вновь приобретенных знаний.

В этой связи возникает несколько принципиальных вопросов, на которые мы посчитали необходимым дать ответы.

- Вопрос: *Какова цель обучения больных СД?*

- Ответ: Конечной целью является улучшение контроля за СД. Изменяющиеся знания людей не достигают поставленной цели, тогда как изменяющиеся отношение и поведение могут привести к достижению этой цели.

- Вопрос: *Чьи отношение и поведение нужно изменить?*

- Ответ: Как больных, так и врачей.

- Вопрос: *Где должно проводиться обучение?*

- Ответ: На всех уровнях - обучение организованному и интегрированному управлению СД.

- Вопрос: *Когда должно проводиться обучение?*

- Ответ: Обучение должно проводиться постоянно, обучение больных СД должно продолжаться в течение всей их жизни.

Таким образом, эффективное лечение хронических заболеваний требует большого числа специалистов, организованных в одну команду, объединенную общей философией, общим подходом, использующую наиболее эффективные технологии в соответствии с определенными критериями и нормами оказания медицинской помощи, команда, которая действует совместно с больным на основе общих целей и задач!

Глава 1. Ожирение

А.С. Аметов, Е.А. Тертычная, Ф.Р. Абдулкадирова

Следует особо отметить, что единственное заболевание, ущерб от которого сопоставим с ожирением, - это «только» избыточная масса тела, также тесно связанная с риском развития других заболеваний. Известно, что избыточная масса тела часто ведет к увеличению риска возникновения целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В связи с чем было сделано определение, что избыточная масса тела [индекс массы тела (ИМТ) = 24,9-29,9 кг/м²] является независимым и наиболее значимым фактором риска по сравнению с повышенным артериальным давлением или курением.

Данные литературы последних лет особо подчеркивают, что ожирение ассоциируется с развитием нарушения липидного обмена [гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией как натощак, так и после еды, снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышением содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также аполипопротеинов В в сыворотке крови]. При ожирении также отмечают снижение активности различных как тканевых, так и плазменных липопротеиновых липаз.

Известно, что на фоне ожирения (как в сочетании с СД 2-го типа, так и без него) повышены уровни фибриногена, VII фактора свертываемости крови, плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1.

Вклад ожирения в развитие ССЗ представляется комплексным, и очевидным подтверждением этого факта является установленная прямая зависимость между избыточной массой тела и повышением частоты развития не только ишемической болезни сердца (ИБС), но и других ССЗ.

Ожирение приводит к ускоренному прогрессированию заболеваний суставов, а также целого ряда заболеваний, сопровождающихся гипоксией (апноэ во время сна, дыхательной недостаточностью, в результате чего у пациентов развивается синдром гипервентиляции).

Итак, у лиц с избыточной массой тела и ожирением значительно чаще диагностируются: СД 5-20%, 34-64% гипертензия, 35-45% заболевания желчного пузыря и 4,5-17% - остеоартрит. Причем установлено, что эпидемиологические связи между избыточной массой тела и СД 2-го типа очень прочные. Так, более чем 2/3 пациентов с СД 2-го типа имеют ИМТ >27 кг/м², а более 50% имеют ИМТ более чем 30 кг/м².

Другими опасными состояниями, развивающимися на фоне ожирения, являются бесплодие, камни в желчном пузыре, боли в спине и ряд злокачественных процессов.

В литературе есть указания на наличие существенной зависимости между ожирением и новообразованиями, особенно в гормональнозависимых тканях. Так, среди опухолей, наиболее распространенных у лиц с ожирением, преобладают следующие локализации - молочные железы, матка, предстательная железа, кишечник, пищевод, почки и легкие.

Было доказано, что жировая ткань является центральным органом в процессах старения и в предопределении сокращения продолжительности жизни. Более высокая частота развития ожирения, особенно в молодом возрасте, возможно, является причиной потенциального снижения продолжительности жизни, ожидающегося во всем мире в XXI в. Ожирение, особенно его абдоминальная форма, считается ведущим фактором риска не только для развития СД 2-го типа, нарушений липидного обмена и гипертонической болезни, но оно также приводит к развитию коронарной недостаточности и определенных типов онкологических заболеваний.

Говоря о последствиях ожирения, необходимо упомянуть, что результатом ожирения в 2000 г. в США стали 280000 смертей и увеличение затрат в области

здравоохранения США на 117 млрд долларов. Причем в 80% случаев такая высокая смертность отмечена при ИМТ >30 кг/м².

Распространенность избыточной массы тела и ожирения неуклонно растет - в настоящее время с этой проблемой сталкиваются не только в высокоразвитых странах, но и в странах со средним и даже низким уровнем дохода на душу населения [1, 2]. По данным ВОЗ, в 2008 г. более 1,7 млрд взрослого населения в возрасте 20 лет и старше страдали от избыточного веса, из них свыше 500 млн имели ожирение. В 2010 г. более 40 млн детей в возрасте до 5 лет страдали от избыточного веса. К 2025 г., по прогнозам экспертов ВОЗ, количество лиц с ожирением увеличится практически в два раза. Высокие темпы роста и широкая распространенность данного заболевания позволили назвать ожирение новой «неинфекционной эпидемией». В России уже сейчас распространенность избыточной массы тела/ожирения составляет 46,5% среди мужчин и 51,7% среди женщин [3]. Эта цифра неуклонно растет, и сегодня по распространенности ожирения мы приближаемся к лидерам печального рейтинга, в частности - к США (рис. 1.1, см. цв. вклейку).

В этой связи следует обратить внимание на данные, представленные на рис. 1.2, 1.3 и 1.4 (см. цв. вклейку), свидетельствующие о чрезвычайной опасности ожирения и наличии прямой зависимости между повышением риска смертности и увеличением массы тела (Mc Tighe и соавт.) [5].

Для того чтобы описать тесную взаимосвязь между ожирением и СД 2-го типа, Итон Симпсон в 1973 г. придумал термин «diabetes». Данные статистики шокируют - от «diabetes» страдают более 1 млрд человек во всем мире, включая 100 млн американцев, из них 50% старше 65 лет. В мире смертность от осложнений СД составляет примерно 4,6 млн человек ежегодно. Причем более 380 млн человек имеют подтвержденный диагноз СД. В соответствии с текущей статистикой к 2020 г. «diabetes» станет ведущей причиной хронической заболеваемости и смертности в мире. Согласно прогнозам, ВОЗ к 2030 г. три четверти из 900 млн диабетиков будут из развивающихся стран.

Роль ожирения как фактора риска развития СД 2-го типа была подтверждена большим количеством исследований. Так, например, в исследовании с участием медицинских сестер за 14 лет наблюдения было показано, что у женщин с ИМТ от 29,0 до 30,9 кг/м² риск развития СД 2-го типа в 22,7 раза выше, чем у женщин с ИМТ меньше 22 кг/м². Почти 2/3 участниц на момент постановки диагноза СД 2-го типа страдали ожирением.

Нарушения углеводного и жирового обмена изучаются в течение многих десятилетий, однако только в последние годы ученые приблизились к пониманию взаимосвязи между ожирением и СД, патогенетической основой которого может являться липотоксичность [8]. Впервые данный термин был предложен R. Unger в 2003 г. для описания токсичных эффектов свободных жирных кислот (СЖК) в тканях, участвующих в метаболизме глюкозы [9]. В исследованиях *in vitro* хроническое повышение СЖК (преимущественно пальмитиновой, линоленовой и стеариновой кислот) приводило к ингибированию глюкозостимулированной секреции инсулина, потере чувствительности β -клеток и последующему их апоптозу, а также развитию инсулинорезистентности в печени и мышцах.

Несмотря на то что изображения людей, страдающих ожирением, можно найти в культуре всех великих цивилизаций, нынешняя эпидемия ожирения развивается на протяжении последних 100 лет. Почему это происходит? Очевидно, важную роль в этом процессе играет промышленная революция: механизация труда, развитие транспорта и неограниченное количество пищи привели к повышению потребления калорий в общей популяции [10, 11].

В конце XVIII в. благодаря новым технологическим разработкам во всем мире стали происходить социально-экономические и культурные изменения. Обращает на себя внимание факт, что начиная с этого времени численность населения нашей планеты выросла почти в 6 раз! Механизация обрабатывающей промышленности и сельского хозяйства привела к значительному увеличению сельскохозяйственных и производственных мощностей. Кроме того, стало возможным хранение продуктов в течение длительного времени. Впервые в истории человечества еда стала доступным для всех ресурсом.

Понимая всю опасность, которую таят ожирение и избыточная масса тела, хотелось бы привести высказывание известного ученого (Bray G.A., 1998): «Ожирение - бомба замедленного действия, которую следует обезвредить».

Прошло время, и в рамках Всемирного конгресса «От противоречий до согласия в области СД, артериальной гипертензии и ожирения» - CODNY, 2013, состоялась крайне интересная дискуссия «Парадоксы ожирения». В 2014 г. в журнале «Diabetes Care» был опубликован материал «Парадоксы ожирения действительно существуют» (V. Hainer, I. Aldhoon-Hainerova) [12].

В частности, авторы сообщили, что более 10 лет назад Gruberg и соавт. [13] выявили лучшие исходы после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, страдающих сердечной коронарной недостаточностью, в сравнении с группой пациентов с нормальным весом. Этот неожиданный феномен был описан ими как «парадокс ожирения» [13]. Кроме того, пациенты с нормальным весом имели более высокую частоту тяжелых госпитальных осложнений, в том числе кардиальной смерти. В течение года наблюдения после хирургического лечения регистрировалась более высокая частота смертности у пациентов со сниженным и нормальным весом в сравнении с пациентами с избыточным весом и ожирением. Систематизированное изучение 40 когортных исследований, включающих в себя 250 152 пациентов, выявило статистически значимое снижение общей смертности (относительный риск - 0,87) и кардиоваскулярной смертности (относительный риск - 0,88) у пациентов с избыточной массой тела. Эти риски смертности не увеличивались у пациентов с ожирением (ИМТ 30-35 кг/м²) в сравнении с пациентами с нормальным весом. Однако пациенты с тяжелым ожирением (ИМТ >35 кг/м²) демонстрировали максимальный риск смертности (относительный риск - 1,88) от кардиоваскулярной патологии [14].

Парадокс ожирения также был подтвержден у пациентов с гипертонической болезнью и коронарной сердечной недостаточностью [15]. У пациентов с гипертонической болезнью частота смертности, миокардиальных инфарктов и нарушения мозгового кровообращения была ниже у пациентов с избыточной массой тела (относительный риск - 0,77), пациентов с ожирением I степени (относительный риск - 0,68), и пациентов с ожирением II и III степени (относительный риск - 0,76) в сравнении с группой пациентов с нормальным весом. В этой большой выборке пациентов с гипертонической болезнью (n=22 576) парадокс ожирения проявлялся, в основном, за счет снижения общей смертности.

Недавнее исследование взаимосвязи ИМТ со смертностью у пациентов с миокардиальным инфарктом требует отдельного внимания [17]. Была обнаружена статистически достоверная обратная взаимосвязь между ИМТ и показателем общей смертности в течение 1 года: у пациентов с нормальным весом смертность в течение 1 года составляла 9,2%, при избыточной массе тела - 6,1%, у пациентов с ожирением - 4,7%, и при тяжелой степени ожирения - 4,6% (p < 0,001). Этот «защитный» эффект избыточного веса и ожирения не сравнивался с возрастом, полом, наличием СД у пациентов. Однако

риск смертности у пациентов с миокардиальным инфарктом увеличивался при ИМТ более 40 кг/м².

Исследования, проведенные у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, также показали парадоксальное снижение смертности у пациентов с более высоким ИМТ. Эти наблюдения относились к так называемой обратной эпидемиологии [10]. Взаимосвязь между ИМТ и внутрибольничной смертностью была проанализирована на 108 927 пациентах, зарегистрированных в регистре Acute Decompensated Heart Failure National Registry (Национальный регистр острой декомпенсированной сердечной недостаточности) за 3-летний период. Частота внутрибольничной смертности снижается в линейной форме при последовательно повышающемся ИМТ [18]. Для каждого шага увеличения ИМТ на 5 кг/м² риск смертности снижался на 10%.

Эти данные заставляют задуматься, относится ли парадокс ожирения ко всем пациентам с сердечной недостаточностью. В частности, Zamoga и соавт. [19] подтвердили парадокс ожирения у пациентов с сердечной недостаточностью в основном неишемической природы.

Дальнейшие исследования в течение последних 10 лет регистрировали тот факт, что парадокс ожирения, или «обратная эпидемиология», неспецифичны для коронарных заболеваний, гипертонической болезни и сердечной недостаточности. Защитный эффект избыточного веса и ожирения также исследовался и при других хронических заболеваниях [20] и был продемонстрирован при следующих заболеваниях и состояниях.

- Заболевания периферических артерий: показатель общей смертности у пациентов с периферическими артериальными заболеваниями снижался при увеличении ИМТ, достигая 54% при сниженном весе, 50% при нормальном весе, 40% при избыточном весе, и 31% у пациентов с ожирением [21]. Эта парадоксальная взаимосвязь была частично объяснена увеличением частоты встречаемости хронических обструктивных бронхолегочных заболеваний у пациентов с низкой массой тела. Позже была обнаружена обратная корреляция между ИМТ и смертностью от ССЗ у пациентов с заболеваниями периферических и коронарных артерий, но только не у тех, у которых присутствовали цереброваскулярные расстройства [22].

- Инсульт: избыточная масса тела и ожирение способствуют лучшей выживаемости пациентов после инсультов в сравнении с группой пациентов с нормальной массой тела [23]. В другом исследовании ожирение I степени было связано со сниженным риском послеоперационного нарушения мозгового кровообращения после проведения каротидной эндартерэктомии [24].

- Тромбоэмболия [25, 26]: пациенты с ожирением с острой венозной тромбоэмболией умирали в два раза реже, чем пациенты с нормальным весом [26]. В дополнение надо указать тот факт, что в этой выборке пациентов частота обширных несмертельных осложнений, связанных с кровотечениями, была выше у пациентов с низким ИМТ.

- Послеоперационные осложнения у пациентов после хирургических вмешательств на сердце: пациенты с ожирением и морбидным ожирением после коронарного шунтирования имели более низкую частоту послеоперационных осложнений (реинтубация, повторное зондирование, задержка в отделении интенсивной терапии, 30-дневная смертность), чем пациенты с более низким ИМТ [27].

- Осложнения во время катетерной абляции при предсердной фибрилляции. Пациенты с менее крепким телосложением были более подвержены развитию осложнений по ходу процедуры с использованием интракардиальной эхокардиографии. Низкая масса

тела являлась достоверным фактором риска ($p=0,013$), с нарастанием риска возникновения осложнений на 0,8% на каждые 10 кг недостатка массы тела [28].

- Внутрибольничная смертность в отделении хирургической реанимации и интенсивной терапии [29].

- Смертность у пациентов после небариатрического общего хирургического лечения. Более низкий риск смерти наблюдался у пациентов с умеренным ожирением и избыточной массой тела в сравнении с пациентами с нормальным весом [30].

- СД 2-го типа: среди пациентов с СД 2-го типа и сопутствующей кардиоваскулярной патологией более низкая частота смертности регистрировалась при избыточном весе и ожирении. Более того, снижение веса было связано с повышением заболеваемости и смертности за время наблюдения; среднее время наблюдения составляло 34,5 мес [31].

- Риск ампутации у молодых пациентов с СД: риск ампутации снижался при увеличении ИМТ [32].

- Хронические обструктивные бронхолегочные заболевания [33, 34] и их обострения [35].

- Пациенты, нуждающиеся в гемодиализе: более высокий риск смертности был обнаружен у пациентов с более низким ИМТ и потерей веса [36]. В этом случае парадокс ожирения может быть объяснен потерей мышечной массы с сопутствующим снижением уровня сывороточного креатинина.

- Пациенты в критическом состоянии: некоторые исследования обнаружили, что пациенты с экстремальным ожирением в отделении реанимации имеют более низкий показатель смертности (относительный риск - 0,77). Однако эта взаимосвязь не была достоверно подтверждена [37]. Пациенты с тяжелым ожирением (ИМТ >40 кг/м²) проводили больше времени на механической вентиляции легких и в отделении реанимации.

- Остеопороз: еще 10 лет назад остеопороз считался болезнью, которая очень хорошо лечится у людей с ожирением. Это происходит из-за связанного с ожирением повышения уровня лептина, инсулина и эстрогенов, которые стимулируют рост костей и ремоделирование костей. Недавно было продемонстрировано, что не только общее ожирение, но и висцеральное ожирение имело обратную корреляцию с частотой остеопороза у женщин пожилого возраста [38].

Анализируя данные, приведенные в обзоре «Парадоксы ожирения действительно существуют», V. Hainer делает попытку объяснения данного парадокса с позиции роли возраста и менее «рискованного» ожирения. По мнению автора, большинство исследований, которые подтверждали парадокс ожирения, были когортными, и выборка состояла в основном из пациентов более старшего возраста. В исследовании Lainscak и соавт. проведена оценка 9 крупных исследований о парадоксе ожирения при хронических заболеваниях. 8 из этих исследований включали субъектов со средним возрастом >62 лет. Только лишь исследование «Copenhagen City Heart Study» проводило оценку более молодых пациентов (средний возраст 56 ± 11 лет) [33].

Распределение по возрасту ассоциируется с достоверным снижением потребления энергии и окисления жиров с увеличением возраста, потерей мышечной массы, нарастанием жировой инфильтрации мышечной ткани и накоплением висцерального жира. Аккумуляция висцерального жира при абдоминальном ожирении связана с вялотекущим воспалением, нарушениями липидного обмена, холестеринемией, повышенным риском развития СД 2-го типа и кардиоваскулярных заболеваний. Абдоминальное ожирение чаще ассоциировано с повышенной смертностью; наивысший

относительный риск смерти среди мужчин и женщин определен при окружности талии (ОТ) более 2,05 в когорте из 359 387 участников исследования «European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study», за которыми наблюдали в течение 9,7 года [39]. С другой стороны, по результатам данного исследования был сделан вывод, что объем бедер не влиял на риск смертности. Эти результаты могут подтвердить следующую гипотезу, объясняющую парадокс ожирения: пациенты с абдоминальным ожирением умирают в более раннем возрасте, особенно в группе возрастных пациентов с ожирением, а пациенты с другими формами ожирения (скопление жировой ткани в нижней части тела), с меньшим относительным риском смертности, имеют большую продолжительность жизни. Также необходимо принимать во внимание тот факт, что у возрастных пациентов с поздним началом ожирения, из-за более кратковременного его наличия, риски заболеваемости и смертности не успевают реализоваться.

Необходимо упомянуть, что парадокс ожирения изучался и через призму старения тела. На самом деле, существует несколько объяснений, почему более высокий ИМТ парадоксально улучшает прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью. Так, Ogeoropoulos и соавт. [40] оценивали строение тела, используя двойную рентгеновскую абсорбциометрию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, и обнаружили, что ИМТ не соответствовал количеству жировой ткани тела в 41% случаев. В когортах пациентов с нормальным весом, избыточной массой тела и пациентов с ожирением в возрасте 62-66 лет ИМТ был более чувствительным индикатором безжировой (мышечной) массы тела, чем ожирения. Безжировая (мышечная) масса тела, но не жировая ткань, была связана с благоприятными изменениями прогностических факторов, таких как сила рукопожатия, более низкий уровень натрийуретического пептида NH^{pro}-B-типа, показатель смертности среди пациентов с острой и хронической сердечной коронарной недостаточностью. Другие исследователи предположили, что снижение ИМТ могло быть следствием «комплексного синдрома недоедание-воспаление» («malnutrition-inflammation complex syndrome»), и этот факт мог стать причиной худшего прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, так же как и у пациентов, находящихся на поддерживающем диализе [17].

Следует подчеркнуть, что парадокс ожирения анализировался V. Hainer и соавт. и под углом кардиореспираторной тренированности, а также повышенной мышечной силы. В частности, за последние десятилетия множество исследований продемонстрировали, что пациенты с ожирением и повышенной кардиореспираторной тренированностью имели более низкий уровень общей смертности, сердечно-сосудистой, метаболической и онкологической заболеваемости [41]. К тому же парадокс ожирения может частично быть объяснен уровнем кардиореспираторной тренированности. Результатом кардиореспираторной натренированности может стать «здоровое» ожирение, которое сдерживает метаболические нарушения, вызванные возрастными изменениями, и, в итоге, связано с более высокой продолжительностью жизни. Недавно было показано, что у мужчин с известной или предполагаемой коронарной недостаточностью кардиореспираторные тренировки значительно изменяют взаимосвязь между ожирением, сердечнососудистой и общей смертностью [42].

Мышечная масса не всегда влияет на мышечную функцию, которая сильно отличается и зависит от размера, количества и сократительной способности мышечных волокон; жировой инфильтрации; содержания коллагена и т.д. [43]. Исследования последних лет выделяют тот факт, что наиболее важным фактором, влияющим на риск смертности, является не мышечная масса, а мышечная сила как показатель качества мышечной ткани [42, 43]. Мышечная сила находится в обратной взаимосвязи с метаболическими рисками, независимо от кардиореспираторной тренированности. Силу рукопожатия легко измерить при помощи изометрической динамометрии. Сила рукопожатия обеспечивает оценку рисков так же, как и сила четырехглавой мышцы плеча,

которая оценивается при помощи изокинетической динамометрии [44]. Сила рукопожатия была рекомендована в качестве фактора прогноза у пациентов с застойной сердечной недостаточностью в Японии [45]. Надо отметить, что более высокая сила рукопожатия, связанная с лучшим питанием и физической тренированностью у некоторых пациентов с ожирением, может быть простым маркером лучшего исхода застойной сердечной недостаточности.

Интересно отметить, что наличие парадокса ожирения анализировалось и в зависимости от эндотелиальных стволовых клеток, выработки тромбоксана, чувствительности к грелину, а также наличия растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли (ФНО).

На наш взгляд, наиболее интересные данные представлены в отношении эндотелиальных стволовых клеток. Менее выраженный атеросклероз коронарных артерий, обнаруженный при аутопсии пациентов с высокой степенью ожирения, является еще одним парадоксом ожирения [46]. Biasucci и сотрудники доложили о парадоксальной сохранности функционирования сосудов у людей с высокой степенью ожирения [47]. У этих пациентов были обнаружены наилучшие показатели функционирования сосудистого русла: наибольшее расширение сосуда при кровотоке и наименьшая толщина интимы сосуда, в сравнении с пациентами с легкой степенью ожирения и нормальным весом.

Таким образом, несмотря на то что ожирение признано значимым фактором риска в развитии сердечно-сосудистой патологии и СД, более высокий ИМТ может быть связан с более низкой заболеваемостью и смертностью и лучшим исходом при некоторых хронических заболеваниях и состояниях. Этот защитный эффект ожирения был описан как «парадокс ожирения», или «обратная эпидемиология». Однако необходимо обратить внимание на то, что ИМТ - это грубый и далеко не идеальный антропометрический показатель, который не принимает во внимание соотношение массы жировой ткани к общей массе тела, нутритивный статус (сбалансированность питания), кардиореспираторную тренированность, распределение жировой ткани в организме и другие факторы, влияющие на риски для здоровья и смертность пациентов [48].

Важно обратить внимание, что авторы, приводя доказательства существования парадокса ожирения, заканчивают свой обзор следующим заключением: «...Тем не менее обсуждение существования парадокса ожирения не должно привести к недооценке пагубного воздействия ожирения на развитие сердечно-сосудистых и обменных заболеваний, которые требуют профилактики и постоянного наблюдения».

Несомненный интерес в рамках дискуссии вызвала публикация E. Standi, M. Erbach, O. Schnell [49] под названием «Парадокса ожирения не существует» в журнале «Diabetes Care».

В частности, авторы указали, что замечательный обзор докторов Hainer и Aldhoon-Hainerov «Парадокс ожирения существует» справедливо обратил наше внимание на так называемую обратную эпидемиологию, которая говорит о том, что лучшие исходы некоторых заболеваний связаны с ожирением у пациентов с подтвержденными ССЗ, включая сердечную недостаточность. Однако на уровне первичной обработки данных при изучении больших когорт пациентов, например 359 387 участников набранных в исследование European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study с наблюдением за пациентами в течение 9,7 года [50], увеличение ОТ, как признак ожирения, четко ассоциировалось с увеличением смертности в данной группе пациентов. Также существует еще множество подобных исследований, подтверждающих важную первичную роль ожирения в связи с более высокой общей смертностью и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью.

Более того, надо учитывать тот факт, что эпидемиология никогда не подтверждает причинность, даже при результатах, полностью противоположных ожидаемым. В действительности, может существовать множество причин, почему такая обратная эпидемиология наблюдается у пациентов с ССЗ, включая ошибки выборки, влияние лечения, определенный фенотип пациентов с ССЗ с различным весом и прогнозом, а также множественная сопутствующая заболеваемость.

Рандомизированные контролируемые исследования на данный момент являются топовыми в доказательной медицине и дают наиболее достоверную информацию, как по заболеваниям, так и по результатам терапии. Однако надо отметить, что большинство рандомизированных контролируемых исследований по изучению влияния потери веса на работу сердечно-сосудистой системы еще в процессе проведения, и пока существует небольшое количество публикаций с первичными данными, основанными на этих исследованиях.

Таким образом, на самом деле дискуссии о существовании парадокса ожирения не должны влиять на врачей и пациентов и мешать им, в первую очередь, задуматься о правильном образе жизни (включающем регулярную физическую нагрузку, положительное влияние которой мы не обсуждали в этой статье), особенно у пациентов с существующими ССЗ. Ожирение - один из ведущих факторов, приводящих к развитию ССЗ и их осложнений, и, основываясь на парадоксе ожирения, пациенты могут упустить жизненно важный шанс преуспеть в борьбе с ССЗ путем нормализации массы тела. Нелогичная обратная эпидемиология влияния массы тела, наблюдаемая при проведении некоторых исследований на пациентах с существующей сердечно-сосудистой патологией, не обязательно означает, что парадокс ожирения существует. Существует множество причин, почему пациенты с более низкой массой тела чаще имеют негативные исходы, включающие сопутствующую патологию, кахексию сердца, анаболическую недостаточность, вызванную заболеваниями сердца и несоответствующей терапией. Также надо отметить влияние отбора пациентов и выживаемость пациентов в долгосрочных исследованиях как важнейший фактор, подчеркивающий необходимость доказательной медицины и ведения всех пациентов соответственно современным методическим рекомендациям.

ЖИРОВАЯ ТКАНЬ: РЕВОЛЮЦИОННЫЕ ОТКРЫТИЯ

Известно, что жировая ткань состоит из белой (БЖТ) и коричневой (бурой) жировой ткани (КЖТ). КЖТ больше «специализируется» на производстве тепла, нежели на организации запасов «горючего». КЖТ состоит из многоступенчатых жировых капелек и большого количества митохондрий. Симпатические нервы иннервируют КЖТ очень хорошо, и это обеспечивает прямую невральную стимуляцию производства тепла через адренорецепторы. Процесс производства тепла защищает нас от холода и обеспечивает регуляцию баланса энергии [51].

Бурая, или КЖТ была впервые обнаружена у мелких млекопитающих и младенцев, и ее значение расценивалось как необходимость адаптации для защиты от холода и поддержания постоянной температуры тела. Однако исследования, длившиеся более 30 лет, выполненные во время аутопсии взрослых, указали на наличие коричневых адипоцитов вокруг артерий шеи. Роль этих бурых адипоцитов у взрослых была неясна до тех пор, пока не были использованы функциональные методы визуализации, в том числе позитронно-эмиссионная томография с аналогом глюкозы (фтордезоксиглюкоза) [52, 53]. Первоначально эти фтордезоксиглюкозо-горячие точки были серьезной проблемой для физиков-ядерщиков и врачей-онкологов, так как расценивались как симптомы распространения (метастазы) онкологического заболевания. Затем, когда данные

позитронно-эмиссионной томографии были сопоставлены с биопсией, было установлено, что КЖТ существует и у взрослых и является физиологически активной тканью.

Обратите внимание, что индуцированное холодом воздействие многократно увеличивает поглощение глюкозы в надпочечной складке, предполагая, что если КЖТ полностью активирована, то она обладает потенциалом потреблять и/или «сжигать» энергию, эквивалентную нескольким килограммам жира, в течение года [54].

Важно отметить, что за последние несколько лет состоялось повторное открытие КЖТ, и это стимулировало стремление ученых установить пути и пусковые механизмы, вызывающие развитие КЖТ и ее метаболическую активацию.

В частности, в исследованиях В. Spiegelman было описано открытие иризина - ключевого регуляторного гормона метаболизма глюкозы, и третьего типа (!) жировой ткани - бежевых жировых клеток. В своих публикациях он отметил, что у взрослых людей существуют значительные депо КЖТ, которая нами до сих пор явно недооценивалась. В этой связи важно понять роль и место КЖТ в регулировании гомеостаза энергии и найти пути к увеличению ее объемов.

За последние годы были открыты множество регуляторов функционирования жировой ткани, включая UPC-1, PPAR, RDB α , RDB1 β и PRDm16. В частности, было показано, что PRDm16 осуществляет контроль за процессом конверсии коричневого жира в мышечную ткань и, наоборот, мышечной ткани в коричневый жир. В связи с открытием третьего типа жировой ткани появилось понимание взаимоотношений коричневого и белого жира. Принципиально важно, что повышение уровня PRDm16 способствует превращению белого жира в бежевый, и этот процесс получил название «коричневение». Как результат - у экспериментальных животных улучшалась толерантность к глюкозе. Таким образом, было показано, что бежевый жир улучшает состояние метаболического здоровья, и самое важное - что процесс «коричневения» можно стимулировать физическими упражнениями. На самом деле, в течение длительного времени была известна положительная роль физической активности, включая улучшение толерантности к глюкозе, однако механизмы реализации этих улучшений были недостаточно понятны.

Современные исследования показали, что экспрессия PGC-1 α является регулятором митохондриального биогенеза и играет ведущую роль в метаболических улучшениях в ответ на физическую активность [55].

Важно подчеркнуть, что экспрессия PGC-1 α усиливалась в ответ на различную физическую нагрузку и у экспериментальных животных, и у человека. Интересно отметить, что PGC-1 α , наряду с ключевой ролью в конверсии белого жира в коричневый, стимулирует захват глюкозы и ангиогенез, реализуя антидистрофическую и антиатрофическую активность. В настоящее время установлена молекула - Fndc 5, являющаяся коммерчески доступным внутриклеточным протеином. Исследователи назвали его иризином в честь греческой богини Ирис. В. Spiegelman показал, что уровень иризина у лиц с ожирением повышается на 40-60% в ответ на физические упражнения. Таким образом, было сделано заключение, что иризин вызывает реакцию «коричневения», защищая организм человека от развития метаболических заболеваний (рис. 1.5, см. цв. вклейку).

БЖТ является основным местом запаса избыточной энергии в человеческом организме. Она состоит из адипоцитов, внеклеточного матрикса, сосудов, нервов и других типов клеток: преадипоцитов, фибробластов, стволовых клеток и иммунных клеток, таких как макрофаги и Т-лимфоциты. Жировая ткань секретирует большое количество биологически активных пептидов, которые известны под общим названием адипокины [56].

БЖТ - это белые адипоциты, которые представляют собой высокоспециализированные клетки, являющиеся основной составляющей жировой ткани у человека. В первую очередь БЖТ предназначена для создания запасов энергии и, в основном, состоит из триглицеридов (ТГ), которые, в свою очередь, являются наиболее эффективной формой сохранения энергии. Белые адипоциты имеют форму круглой печати и могут быть легко выделены вследствие их способности держаться на поверхности, отличающей их от других типов клеток.

БЖТ осуществляет долгосрочное резервирование энергетического «топлива» в виде аккумуляции в подкожном депо в периоды непринятия пищи. Действие БЖТ сравнимо с действием термоса.

БЖТ играет большую роль в метаболической регуляции как энергетического равновесия, так и сосудистого гомеостаза. Однако это не пассивный проводник для сохранения и расходования энергии, отвечающий за сдвиги в энергетическом балансе. В случае, когда необходима энергии, она не берется из циркулирующего топлива или запасов углеводов, а мобилизуется из БЖТ через процессы липолиза и расщепления ТГ в глицерин и неэстерифицированные жирные кислоты. Эти процессы происходят при участии симпатической нервной системы, регулирующей липолиз. Хотя следует отметить, что убедительных данных, свидетельствующих о симпатической иннервации БЖТ, нет.

Белые адипоциты имеют определенные размеры, и у худых лиц, в среднем, их диаметр составляет около 70 μm , и приблизительно до 120 μm в диаметре у лиц, имеющих тяжелую форму ожирения.

Существуют три типа жировой ткани (рис. 1.6, см. цв. вклейку). Причем каждый тип жировой ткани имеет свою специализацию. И, пожалуй, самое главное - возможность конверсии одного типа жировой ткани в другую. Более того, в настоящее время установлены факторы, которые участвуют в этих процессах. Другими словами, открывается великолепная возможность управления метаболизмом жира.

Говоря о революционных открытиях последнего времени, нельзя не упомянуть о факте, в настоящее время установленном, касательно того, что жировая ткань «в сотрудничестве» с печенью принимает участие в производстве и секреции нового гормона - бетатрофина.

Ученые считают, что бетатрофин в перспективе может сыграть важную роль в реализации процессов регенерации β -клеток (рис. 1.7, см. цв. вклейку) [57].

Обсуждая функции взрослых жировых клеток, следует помнить, что адипоциты представляют собой высокодифференцированные клетки, несущие ответственность за целый ряд важнейших для организма человека функций:

- запасы энергии/метаболизм;
- иммунные;
- механические;
- температурные;
- эндокринные/паракринные.

Интересно отметить, что адипоцит может изменяться в диаметре более чем в 20 раз, и более чем в 1000 раз в объеме! Установлено, что каждый адипоцит может хранить (содержать!) до 1,2 мкг ТГ. Эта функция обеспечивается двумя ферментами - липопротеинлипазой и белком, стимулирующим ацилирование под воздействием инсулина и хиломикрон. Известно, что концентрация ТГ, находящихся внутри адипоцитов, обычно не превышает 0,6 мкг в одной клетке, тогда как среднее количество адипоцитов в теле человека составляет в среднем $30-60 \times 10^9$, и каждый из них содержит

0,5 мкг ТГ. В этом случае можно предположить, что общий объем жировой ткани в организме человека составляет 15 кг, или 135 000 ккал [58].

Следует отметить, что в настоящее время нет большого прогресса в понимании и идентификации сигналов, поступающих из увеличенных в размерах жировых клеток, как, впрочем, и недостаточно сведений о регуляции процесса формирования адипоцитов у человека.

Несмотря на наше беспокойство по поводу наличия ожирения и «нежелательности» наличия жира, БЖТ выполняет много, иногда критических, очень важных, физиологических функций.

Когда речь идет о продуктах секреции адипоцитов, чаще всего в этом списке упоминают: эстрогены, ангиотензиноген, простагландины, ФНО- α , цитокины, лептин, инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена-1 и другие. Однако, если обсуждать продукты секреции адипоцитов через призму их принадлежности к тому или иному классу биологически активных веществ, то можно составить более полное представление касательно многогранных функций жировой ткани (табл. 1.1).

Наряду с адипоцитокинами, БЖТ содержит целый ряд рецепторов, обеспечивающих реализацию гормональных сигналов для большинства известных гормонов. Например, адипоцит имеет более 200000 рецепторов к инсулину на одну клетку. Фактически это означает, что жировая ткань участвует в реализации функции практически всех эндокринных желез (табл. 1.2).

Таблица 1.1

Адипоцитокины, продуцируемые белой жировой тканью

Лептин
Адипонектин
Резистин
Ангиотензиноген
Интерлейкин (ИЛ) -6
Протеин, стимулирующий ацетилирование
Ингибитор активатора плазминогена-1
Тканевый фактор
ФНО- α
Протеинсвязывающий ретинол

Таблица 1.2

Рецепторы, продуцируемые белой жировой тканью

Инсулин
Глюкагон
Тиреотропный гормон
Гормон роста

Ангиотензин II
Гастрин/холицистокнин В
Желудочный ингибиторный пептид
Адипонектин
Витамин D
ИЛ-6
Эстроген
Лептин
PPAR γ
Глюкокортикоиды
ФНО- α
Прогестерон
Андроген
Ядерный фактор кВ (NF κ B)

И, наконец, следует вспомнить, что жировая ткань играет важную роль в обеспечении метаболизма липидов, стероидов и глюкозы.

Долгое время жировая ткань рассматривалась как относительно инертное статистическое энергетическое депо. Однако, как показали исследования последних лет, жировая ткань является также эндокринной железой, секретирующей значительное количество гормонов и биологически активных пептидов, обладающих эндокринными, паракринными и аутокринными функциями [59, 60]. Подобный факт позволяет определить жировую ткань эндокринным органом, гуморально регулирующим свои собственные функции.

Рассматривая наиболее изученные адипоцитокнины, следует отметить, что открытие лептина и генов, регулирующих его производство в адипоцитах, вызвало революцию в понимании регулирования поступления/расхода энергии и, таким образом, в изучении ожирения.

Таким образом, лептин - гормон, секретируемый адипоцитами и действующий на уровне гипоталамуса, влияющий на поступление пищи и целый ряд эндокринных функций, являясь частью афферентного пути регуляции гомеостаза энергии. Уровни лептина в циркуляции пропорциональны общей жировой массе тела. Введение лептина приводит к драматическому снижению поступления пищи и снижению веса.

Важно подчеркнуть, что в исследовании Zhang, 1994, было впервые показано, что лептин - гормон, который осуществляет информационную связь между адипоцитами и головным мозгом (рис. 1.8).

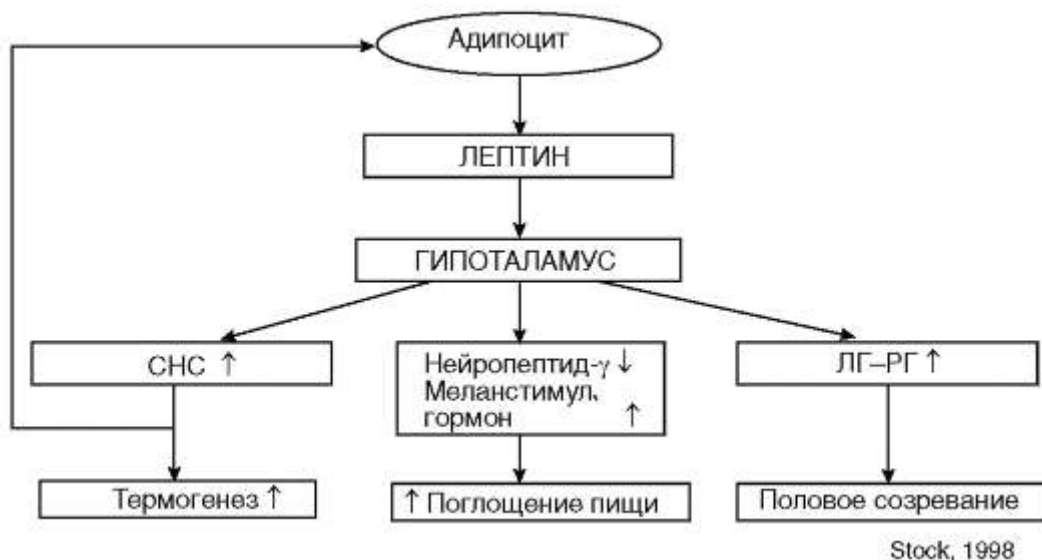


Рис. 1.8. Роль лептина в осуществлении информационной связи между белой жировой тканью и гипоталамусом

Кроме того, в настоящее время известно, что лептин:

- производится жировыми клетками;
- структурально является иммунным фактором - цитокином;
- имеет трехмерную структуру, аналогичную цитокину;
- рецепторы лептина принадлежат к суперсемейству цитокинов;
- лептин повышает фагоцитарную активность макрофагов;
- лептин вызывает 10-кратное увеличение Т-лимфоцитов;
- лечение лептином восстанавливает иммунные нарушения, вызванные голоданием.

Различные аспекты активности лептина, включая регуляцию поступления пищи, стимулирование функции симпатической нервной системы и периферические эффекты, представлены на рис. 1.9.

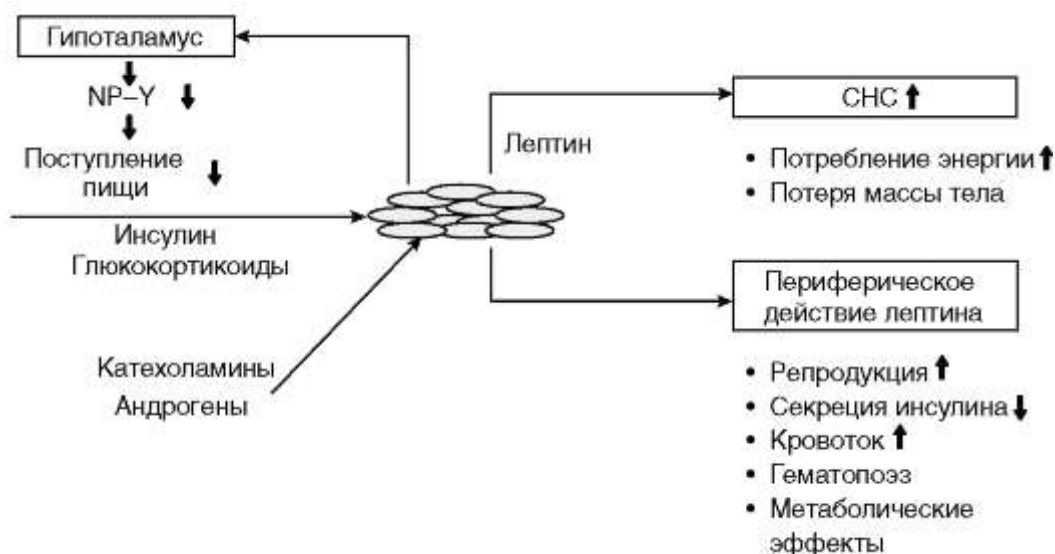


Рис. 1.9. Центральная роль лептина в регуляции поступления пищи и активности центральной нервной системы

Лептин. Начиная с 1994 г., в мировой литературе было опубликовано большое количество научных работ, в которых было представлено участие лептина в реализации самых различных функций органов и систем, происходящих в организме человека. И абсолютно неслучайно лептин был назван «молекулой десятилетия».

Мы также посчитали важным привести несколько примеров, с одной стороны, подтверждающих огромный интерес ученых самых различных специальностей к лептину (см. табл. 6), с другой - свидетельствующих о важной роли лептина в реализации многих функций в организме человека [61].

Роль лептина в отрицательной обратной регуляции массы тела хорошо изучена у грызунов, однако до настоящего момента остаются некоторые вопросы относительно его роли в организме человека. Примечательно, что большинство пациентов, страдающих ожирением, имеют высокий уровень лептина, однако это не приводит к ожидаемому снижению массы тела. Более того, несмотря на первоначальный интерес к терапевтическим свойствам рекомбинантного лептина, прием гормона пациентами с ожирением, вопреки ожиданиям, не вызывает снижения веса, подтверждая тот факт, что у больных с избыточной массой тела может развиваться резистентность к воздействию лептина [62].

Благодаря специфическим рецепторам циркулирующий лептин способен проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать свое действие на головной мозг [63, 64]. Рецепторы к лептину активно экспрессируются в гипоталамической области, что согласуется с важной ролью данного гормона в регуляции массы тела. Более того, введение небольшого количества лептина в желудочек мозга, расположенный вблизи гипоталамуса, индуцирует сильную анорексию, подтверждая тот факт, что гипоталамус является основной мишенью для данного гормона [65].

В гипоталамусе лептин преимущественно воздействует на два типа нейронов, расположенных в дугообразном ядре: одни вырабатывают орексигенные пептиды, нейропептид Y и агутиподобный пептид, а другие синтезируют проопиомеланокортин, предшественник анорексигенного α -меланоцитстимулирующего гормона [66-70]. Связывание лептина с рецепторами на втором типе нейронов стимулирует синтез проопиомеланокортина и его преобразование в α -меланоцитстимулирующий гормон [71]. И напротив, лептин снижает активность первых нейронов, подавляя продукцию нейропептида Y и агутиподобного пептида [71,72]. Благодаря этому, активация лептином сигнальных путей в гипоталамусе приводит к эффективному увеличению активности центральных меланокортиновых рецепторов. Таким образом, центральное метаболическое действие лептина осуществляется за счет гипоталамической меланокортиновой системы. В противном случае подавление меланокортиновых рецепторов нивелирует индуцированное лептином снижение массы тела, симпатическую активацию и повышение энергетического метаболизма [65].

Помимо своей роли в качестве сигнала ожирения, проявляя анорексигенный эффект в регуляции пищевого поведения, лептин способен стимулировать потребление энергии. Когда поступление энергии превышает потребности организма, происходит повышение уровня лептина, которое препятствует дальнейшему потреблению пищи и повышает расход энергии, что приводит к возникновению отрицательного энергетического баланса и восстановлению энергетического баланса. И наоборот, мыши с дефектным геном, кодирующим лептин, имеют морбидное ожирение не только из-за выраженной гиперфагии, но также и вследствие снижения уровня метаболизма, физической активности и температуры тела. Все эти симптомы исчезают после того, как животным проводят заместительную терапию лептином. Также возможно, что снижение концентрации циркулирующего лептина способствует сохранению энергии вследствие снижения ее затрат. Так, у мышей голодание приводило к значимому снижению уровня

лептина; похожие изменения наблюдались также у пациентов, теряющих вес. Данный факт можно объяснить тем, что концентрация циркулирующего лептина пропорциональна степени ожирения, снижение веса стимулирует снижение уровня данного гормона и, следовательно, снижение потребления энергии [73].

Лептин, уровень которого перманентно ниже нормальных значений и чья концентрация не восстанавливается до первоначальных значений на протяжении нескольких лет, препятствует устойчивому снижению веса посредством соблюдения режима диеты. Вероятно, организм воспринимает относительную гиполептинемию как состояние голода и дефицита энергии, вследствие чего он пытается сохранить имеющуюся массу тела [74]. Замещение относительной недостаточности лептина нивелирует данные изменения, делая возможным дальнейшее стойкое снижение веса у таких пациентов [73]. Описанные процессы происходят с участием головного мозга. Так, исследования с использованием магнитно-резонансной томографии показали, что лечение лептином и снижение массы тела вызывают изменения в различных областях головного мозга, ответственных за регуляцию пищевого поведения и насыщение. Интересен тот факт, что заместительная терапия лептином во время снижения веса восстанавливает активность мозга до первоначальных показателей [75]. Замещение лептина, который помогает поддерживать стойкое уменьшение массы тела, в совокупности с его способностью восстанавливать активность нейронов, подтверждает тот факт, что лептин играет центральную роль в регуляции насыщения и когнитивном контроле пищевого поведения в головном мозге [76].

Перечень разнообразных и важных функций был бы неполон без указания влияния лептина на углеводный обмен. Несомненно, влияние, которое оказывает лептин (анорексигенный и потребление энергии), в конце концов приводит к снижению выраженности ожирения и, как следствие, к улучшению углеводного обмена. Исследования показали, что лептин играет ключевую роль в регуляции углеводного обмена, оказывая свое влияние за счет центральных и периферических механизмов [77]. Так, у моделей животных с дефектом гена, кодирующего лептин или его рецепторы, развивается инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и ухудшение гомеостаза глюкозы. И напротив, хроническая гиперлептинемию сама по себе оказывает глюкозоснижающий эффект у нормальных крыс [78].

Следует отметить, что данный гормон регулирует углеводный обмен не только за счет взаимодействия с рецепторами в гипоталамусе, но и благодаря периферическому действию [79]. Лептин способен как непосредственно влиять на метаболизм глюкозы, так и регулировать действие инсулина на скелетную мускулатуру, печень и жировую ткань. Более того, помимо периферических тканей, мишенью лептина выступают и β -клетки поджелудочной железы. Многочисленные исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что данный гормон активирует разнообразные физиологические механизмы в β -клетках, включая подавление секреции инсулина [80]. Кроме того, эксперименты на мышцах с отсутствием специфического рецептора лептина на клетках поджелудочной железы или β -клетках и гипоталамусе показали изменение не только гомеостаза глюкозы, но и функции и массы β -клеток [81]. Недостаточный эффект лептина в клетках с дефицитом рецепторов к данному гормону приводит к гиперинсулинемии, которая развивается задолго до появления инсулинорезистентности [82]. Более того, прием антагонистов лептина у нормальных мышечных повышал уровень плазменного инсулина и приводил к инсулинорезистентности [83]. Таким образом, влияние лептина на функцию β -клеток поджелудочной железы является важным компонентом его способности регулировать метаболизм глюкозы [84].

Системный прием лептина также влияет на углеводный обмен в печени независимо от изменений массы тела. Так, инъекции данного гормона, проводимые грызунам в состоянии гиперинсулинемии, стимулировали повышение эффекта инсулина и

выраженное снижение синтеза глюкозы в печени. Несмотря на то что участие глюконеогенеза в печеночной продукции глюкозы повышалось, выраженность гликогенолиза значительно снижалась. Описанный эффект практически полностью воспроизводился при введении лептина грызунам в желудочки мозга в значительно меньших дозах, подтверждая тот факт, что именно мозговой лептин играет ключевую роль в развитии данного феномена [85].

Таким образом, лептин оказывает не только центральное, но и периферическое действие. Однако большинство фактов описано лишь на модели животных, что требует проведения дальнейших исследований с целью получения дополнительной информации о роли лептина в функционировании β -клеток у человека и регуляции гомеостаза глюкозы, а также о взаимодействии между эндокринной частью поджелудочной железы и жировой тканью [84].

Лептинорезистентность - это термин, который используется для описания очевидного парадокса между действием лептина как анорексигенного агента и повышением его уровня у большинства пациентов с ожирением [86]. Исследования с участием больных с избыточной массой тела продемонстрировали наличие у них высокого уровня лептина в периферическом русле и относительно низкой концентрации гормона в цереброспинальной жидкости [87].

На сегодняшний день описано несколько механизмов, которые используются для описания феномена лептинорезистентности. Они включают в себя ряд молекулярных и функциональных нарушений, которые характеризуются нарушением транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер и ухудшением функции и сигнала рецепторов к лептину [88]. По данным различных исследований, такие механизмы, как гипоталамическое воспаление, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение аутофагии, также вовлечены в процесс развития ассоциированной с ожирением лептинорезистентности [89-91].

Известно, что лептин сам по себе играет важную роль в развитии резистентности к своему действию, которую называют «лептининдуцированная инсулинорезистентность». Перманентное повышение уровня лептина, которое характеризует ожирение, снижает транспорт гормона к центральной нервной системе и ухудшает сигнальные свойства лептиновых рецепторов. Развивающаяся при этом резистентность к лептину повышает предрасположенность пациентов к индуцированному диетой ожирению, что, в свою очередь, также способствует дальнейшему повышению уровня лептина и усугублению существующей лептинорезистентности, образуя порочный круг [92]. Таким образом, помимо того, что высокая концентрация лептина является основной причиной ожирения, ее последствием также может выступать и инсулинорезистентность [93, 92].

Суммируя все вышесказанное, необходимо сказать, что проблема ожирения, лептинорезистентности и связанного с ними нарушения углеводного обмена требует проведения дальнейших исследований. Это позволит нам в дальнейшем эффективно управлять пищевым поведением, контролировать вес и стабилизировать гомеостаз глюкозы у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью.

Необходимо подчеркнуть, что первоначально существовала точка зрения, согласно которой ожирение развивается на фоне дефицита лептина. Вышеприведенные данные свидетельствуют, что ожирение может развиваться также при нормальном или даже повышенном уровне лептина (рис. 1.10).



Рис. 1.10. Возможная роль лептина в патогенезе ожирения

По мнению ученых, лептин, наряду с инсулином, является гормоном ожирения, так как соответствует следующим критериям.

- Уровень каждого из них в плазме пропорционален содержанию жира в теле; каждый из них транспортируется в головной мозг через гематоэнцефалический барьер.
- Рецепторы для каждого из них обнаружены в головном мозге, концентрируясь в гипоталамусе.
- Введение в головной мозг каждого из них вызывает дозозависимое снижение поступления пищи, усиление расходования энергии и уменьшение массы тела.
- Снижение активности каждого из них в головном мозге вызывает увеличение поступления пищи, снижение расходования энергии и повышение массы тела.
- Инсулин, с периодом полужизни в плазме 3 мин, обеспечивает поминутное обновление информации о процессах метаболизма через сигналы, которые пропорциональны общему объему жира в теле.
- Лептин, с периодом полужизни 45 мин, обеспечивает головной мозг более стабильной информацией о запасах жира в теле.
- Терапевтические вмешательства, которые селективно усиливают активность инсулина и лептина в головном мозге, предположительно являются эффективными средствами для снижения веса.

Первоначально лептин рассматривался как сигнал насыщения, и классическая схема «доза - ответ» предполагала зависимость между уровнем лептина и подавлением желания приема пищи. Интересно отметить, что спустя много лет после создания липостатической теории регуляции энергетического баланса впервые был поставлен вопрос о возможности обратного развития ожирения путем действия или бездействия всего лишь одной молекулы - лептина.

В заключение раздела, касающегося лептина, следует указать на факт разработки и создания на основе рекомбинантной технологии генноинженерного лептина, и в литературе уже имеются публикации, подтверждающие возможность применения этого препарата в клинике.

Как мы говорили ранее, наряду с созданием запасов энергии в форме ТГ, жировая ткань активно секретирует целый ряд биологически активных веществ. Наиболее известными из них являются адипонектин и резистин.

Адипонектин. Интересно отметить, что одновременно, но независимо друг от друга, 4 исследовательские группы идентифицировали адипонектин как белок, экспрессированный в первую очередь на жировой ткани. Адипонектин является наиболее

обильным генетическим продуктом жировой ткани, насчитывая 0,01% общего количества всех протеинов, с концентрацией его в плазме от 5,0 до 30 мг/мл. На сегодняшний день активно обсуждаются следующие результаты исследований, свидетельствующие о том, что уровень адипонектина снижен при ожирении, артериальной гипертензии, нарушенной толерантности к глюкозе и СД 2-го типа. Известно также, что введение адипонектина снижает массу тела, подавляет уровень СЖК, стимулирует окисление жирных кислот в мышцах, подавляет продукцию глюкозы печенью и, наконец, потенцирует действие инсулина. В этой связи выделяют 3 основные биологические функции адипонектина - противовоспалительную, противодиабетическую и противодиабетическую (рис. 1.11, см. цв. вклейку).

Адипонектин участвует в регуляции липидного и углеводного обмена, повышает чувствительность к инсулину, участвует в регуляции потребления пищи и массы тела и защищает от хронического воспаления. Снижение веса приводит к повышению уровней адипонектина, при ожирении и инсулинорезистентности наблюдается снижение его уровня. Исследования показывают, что снижение уровня адипонектина ассоциировано с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и высоким риском развития СД 2-го типа вне зависимости от объема жировой массы. Например, сывороточные уровни адипонектина (адипокины секретируемого исключительно жировой тканью) положительно коррелируют с чувствительностью к инсулину у людей и грызунов. Более того, люди с высоким уровнем адипонектина имеют более низкий риск развития СД 2-го типа [94].

Резистин является новым 12,5 КД, богатым цистеином протеином, секретируемым адипоцитами.

Было отмечено повышение уровня резистина при ожирении и инсулинорезистентности. Особый интерес представляют данные о том, что введение резистина в эксперименте вызывало развитие нарушений толерантности к глюкозе. Тогда как экспрессия гена резистина активно подавлялась препаратами из группы тиазолидиндионов.

Несмотря на то что преимущественно адипоциты являются источником провоспалительных цитокинов при ожирении, преадипоциты, макрофаги и стволовые клетки, расположенные в жировой ткани, могут способствовать повышению уровней этих цитокинов.

Точная причина начала воспаления жировой ткани пока не известна, однако существует несколько версий на этот счет. В состоянии положительного энергетического баланса объем жировой ткани увеличивается, чтобы вместить большие количества ТГ. В основном это происходит за счет ремоделирования внеклеточного матрикса и адипогенеза. Патологическое расширение жировой ткани приводит к травме адипоцитов, смерти и воспалению. В экспериментальных исследованиях было показано, что увеличение массы жировой ткани сопровождается уменьшением кровоснабжения жировой ткани, что приводит к гипоксии тканей, вызывая экспрессию, в том числе и воспалительных генов.

Чрезмерное накопление ТГ в адипоцитах приводит к нарушению регуляции секреции адипокинов. В первую очередь это выражается в дисбалансе между про- и противовоспалительными адипокинами. Таким образом, ожирение приводит к хроническому вялотекущему воспалению жировой ткани, которое затем переходит в общее системное воспаление с развитием всех сопутствующих ожирению заболеваний.

Данные последних исследований свидетельствуют также и об участии Т-клеток в воспалении жировой ткани при ожирении. Nishimura и соавт. показано, что CD8 (+) Т клетки инфильтрируют жировую ткань у мышей, которых кормили пищей с высоким

содержанием жира, с одновременным сокращением количества CD4 (+) хелперов и регуляторных Т-клеток [95].

Принято считать, что при ожирении воспалительный процесс протекает во всех метаболических клетках, в том числе адипоцитах, клетках печени и миоцитах. Исследования, проводимые на мышах и на людях, показывают, что переизбыток может спровоцировать острый воспалительный ответ. У мужчин и женщин с ожирением по сравнению со стройными людьми жировая ткань и печень характеризуются повышенной активацией трех киназ, способных индуцировать экспрессию провоспалительных цитокинов.

Эти киназы в свою очередь влияют на транскрипционные программы через транскрипционные факторы активатора протеина-1, NF-κB, и интерфероновый регуляторный фактор, включая активацию экспрессии генов воспалительных медиаторов. Качество пищи также влияет на выраженность иммунного ответа: диета, богатая фруктами и клетчаткой, вызывает менее выраженный воспалительный ответ по сравнению с аналогичной по калоражу с высоким содержанием жиров. Тип потребляемых в пищу жиров также имеет значение. Например, NF-κB пути в висцеральной жировой ткани активируются через 2 ч после того, как грызунов покормили пищей, богатой насыщенными жирными кислотами (НЖК).

ФНО-α. Это провоспалительный цитокин, который обладает множеством эффектов на жировую ткань, в том числе влияет на метаболизм липидов и работу инсулина. Уровень ФНО-α возрастает при ожирении и снижается с потерей веса. Увеличение ФНО-α стимулирует секрецию других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, и снижает уровень противовоспалительных цитокинов, таких как адипонектин. Опытным путем доказано что ФНО-α индуцирует апоптоз адипоцитов и способствует инсулинорезистентности путем ингибирования сигнального пути субстрата инсулинового рецептора-1. Кроме того, ФНО-α обладает способностью ингибировать адипогенез [96].

ИЛ-6. Жировая ткань является также основным источником ИЛ-6. Причем в литературе есть данные, указывающие на то, что ожирение связано с повышением ИЛ-6. В равной степени это относится и к СД 2-го типа, при котором обнаружен также повышенный уровень ИЛ-6. В настоящее время известно, что ИЛ-6 подавляет уровень липопротеинлипазы и, наоборот, усиливает синтез ТГ печенью. Несомненный интерес представляют данные, свидетельствующие о том, что преадипоциты содержат большее количество ИЛ-6, чем адипоциты [97].

Система ренин-ангиотензин. Известно, что система ренин-ангиотензин вовлечена в регуляцию кровотока и артериального давления на местном и системном уровнях.

Результаты исследований последних лет установили, что ангиотензиноген синтезируется и секретируется адипоцитами, а также конвертируется в ангиотензин-2 с помощью ангиотензин-конвертирующего фермента. Роль системы ренин-ангиотензин применительно к влиянию на жировую ткань окончательно не установлена. Ангиотензин-2 может быть вовлечен в систему контроля за ростом жировой ткани. Ангиотензин-2 стимулирует дифференциацию предшественника жировой клетки во взрослый адипоцит. Существуют данные о том, что ангиотензин-2 значительно увеличивает содержание ТГ, а также увеличивает скорость образования лептина в адипоцитах. Особый смысл приобретают результаты исследований, где было показано, что назначение антагониста рецептора ангиотензина-2 - лозартана - приводило к уменьшению массы жира и размеров адипоцита.

В настоящее время проводятся исследования, посвященные изучению вопроса, каким образом связаны продукция ангиотензина-2 адипоцитами и частота развития гипертонии при ожирении. В то же время было бы трудно доказать, что чрезмерный

синтез ангиотензина-2 адипоцитами может иметь существенное влияние на развитие системной гипертензии. Исследования продолжаются.

Не стоит забывать и об эфферентной парасимпатической нервной системе, которая тоже участвует в регулировании массы тела, так как данная система модулирует метаболизм в печени, секрецию инсулина и опорожнение желудка. Обонятельные и вкусовые раздражители пищи также принимают участие в поступлении энергии. Эти стимулы представляют собой периферические сигналы, которые в свою очередь обобщаются и обрабатываются в нервной системе, высвобождая нейротрансмиттеры, модулирующие потребление пищи. Наиболее широко изученный нейротрансмиттер - серотонин. Рецепторы серотонина регулируют количество потребляемой пищи. Стимуляция рецепторов на уровне гипоталамуса уменьшает общее потребление, в первую очередь жирной пищи.

Следует обратить внимание также на активно принимающий участие в регулировании потребления пищи меланоцитстимулирующий гормон. Он синтезируется в дугообразном ядре, проникает в желудочковую систему головного мозга, взаимодействует с рецепторами головного мозга 3-го и 4-го типов (МС3 и МС4) и приводит к снижению аппетита и увеличению термогенеза [98]. Его функции до сих пор изучаются, и он может стать одним из ключевых элементов в лечении ожирения.

Другая биомолекула, участвующая в модуляции потребления пищи - нейропептид Y, является самым мощным нейромедиатором с анаболическим действием [99].

Кишечные пептиды также регулируют прием пищи. Пептиды, такие как холецистокинин, гастрин-высвобождающий пептид и бомбезин, снижают потребление пищи. А инсулин, в свою очередь, обладающий анаболическим эффектом, способствует поглощению глюкозы и накоплению липидов в тканях [100].

Мы также посчитали целесообразным более детально представить информацию и по грелину.

Грелин является 28-аминокислотным пептидом, производимым в желудке, и до сих пор единственным известным орексигенным гормоном. Известно, что, наряду со стимулированием секреции гормона роста, введение грелина приводит к увеличению потребления пищи.

Грелин проявляет свой орексигенный эффект путем стимулирования аркуатных нейронов нейропептида Y/AgRр. Грелин иногда называют «гормоном голода». Уровень грелина повышается в состоянии голода и снижается после еды [100]. В этой связи предполагается, что если грелин является орексигенным фактором, то его с успехом можно использовать для лечения кахексии и анорексии. В частности, было показано, что острое введение грелина приводило к увеличению поглощения пищи у лиц с кахексией вследствие рака, хронической почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности.

Интересно отметить, что уровень грелина достоверно снижен у лиц с ожирением и, наоборот, повышен при потере массы тела. Скорее всего, низкие уровни грелина у лиц с ожирением позволяют предположить, что этот гормон не вовлечен в патогенез ожирения. Однако грелин может быть частью отрицательной обратной связи для ограничения аппетита при ожирении. Кроме того, следует указать, что антагонисты грелина могут иметь ограниченную эффективность в лечении ожирения. В частности, в литературе есть публикации, свидетельствующие, что обестатин в случае его периферического или центрального введения снижал поступление пищи и массу тела [102]. Однако последующие исследования на эту тему не подтвердили вышеуказанных результатов. Очевидно, будущие исследования позволят нам более точно определить функциональную

роль обестатина-23 - аминокислотного протеина, кодируемого геном грелина и связывающегося с рецептором G-протеина (93K39).

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). В результате экспрессии гена препроглюкагона в энтеро-эндокринных L-клетках желудочнокишечного тракта образуется препроглюкагон. Затем, после посттрансляционного отщепления, образуется целый ряд пептидов, включая ГПП-1 и оксинтомодулин.

Секреция ГПП-1 L-клетками кишечника происходит после потребления питательных веществ (углеводов и жиров), и количество выделенного пептида пропорционально калорийности пищи. В исследовании, проведенном Naslund и соавт., было выявлено, что у пациентов с ожирением подкожное введение ГПП-1 перед каждым приемом пищи в течение 5 дней способствовало уменьшению количества потребляемой пищи на 15%, что привело к потере веса 0,5 кг.

Будучи мощным инкретином, наряду со стимуляцией секреции инсулина, ГПП-1 ингибирует поступление пищи [103, 104].

Известно, что *n. vagus* играют важную роль, способствуя реализации аноректических эффектов ГПП-1.

Эксендин-9-39 в свою очередь является мощным антагонистом рецепторов ГПП-1, а его введение (ICV) усиливает поступление пищи и увеличивает вес тела. В связи с чем существует предположение, что ГПП-1 может играть физиологическую роль в регуляции аппетита. Не противоречат этому факты, свидетельствующие, что ГПП-1 выделяется в циркуляцию вслед за поступлением в организм пищи и прямо пропорционально количеству калорий.

Таким образом, аноректические и инкретиновые эффекты ГПП-1 сделали его идеальным лечебным препаратом для больных СД 2-го типа.

Оксинтомодулин. 37-аминокислотный пептид, который также образуется путем посттрансляционного отщепления из молекулы препроглюкагона. Однако оксинтомодулин не связывается с рецептором глюкагона и не имеет глюкагоноподобной активности. Подобно ГПП-1, оксинтомодулин выделяется вслед за поступлением пищи. Оксинтомодулин снижает поступление пищи в случае ICV или периферического введения.

Интересно отметить, что в литературе существуют данные о том, что оксинтомодулин вызывает, с одной стороны, снижение массы тела в связи со снижением поступления пищи, с другой стороны - усиление расходования энергии. Результаты клинических исследований показали, что острое внутривенное введение оксинтомодулина снижает поступление пищи и вызывает снижение веса, наряду с усилением расходования энергии.

Другой желудочно-кишечный пептид, участвующий в процессе насыщения, - глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, который способен индуцировать секрецию инсулина при повышенном уровне глюкозы в крови. У мышей с дефицитом рецепторов к глюкозозависимому инсулиотропному полипептиду развивался фенотип, устойчивый к диете, это наводит на мысль, что глюкозозависимый инсулиотропный полипептид играет не последнюю роль в патогенезе центрального ожирения.

Следует отметить пептид YY (РУУ), или тирозин-тирозин-пептидный гормон из семейства панкреатического полипептида. Пептид YY синтезируется не только L-клетками дистального отдела желудочнокишечного тракта (в толстой и прямой кишке), но также присутствует в желудке, поджелудочной железе и в некоторых областях центральной нервной системы. В условиях голодания уровень пептида YY в плазме низкий, но увеличивается в течение 15-30 мин после приема пищи.

Необходимо отметить, что пептид YY, выделяясь из L-клеток желудочно-кишечного тракта при хроническом введении, снижает поступление пищи и вес тела.

Холецистокинин вызывает сокращение желчного пузыря и секрецию панкреатических ферментов вслед за поступлением пищи. Известно, что холецистокинин является первым гормоном желудочно-кишечного тракта, который оказывает влияние на поступление пищи. Так, холецистокинин, выделяемый постпрандиально, подавляет поступление пищи. Считается, что анорексигенный эффект холецистокинина реализуется опосредованно, через рецепторы холецистокинина на блуждающем нерве с последующими сигналами в ствол головного мозга. Показано, что антагонисты холецистокинина способствуют усилению поступления пищи у человека. Однако терапевтический потенциал холецистокинина для терапии ожирения невелик в связи с быстрым развитием толерантности к анорексигенным эффектам холецистокинина.

Следует особо отметить, что в настоящее время выделяют 6 специализированных жировых депо: подкожное, глубокое абдоминальное, ретроорбитальное, мезотериальное, парааортальное и сальниковое. Причем уже известно, что каждое из специализированных жировых депо обладает определенными особенностями функций. Исследования, выполненные в течение нескольких последних лет, показали, что тяжесть осложнений ожирения, таких как нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, совсем не обязательно коррелируют со степенью выраженности накопления общего жира. В то же время они связаны с распределением жира в теле пациента. Высокое отношение «талия/бедро» является выражением наличия ожирения верхней части тела, или абдоминального ожирения. Однако необходимо отметить, что «талия» указывает как на абдоминальное подкожное, так и на абдоминально-висцеральное ожирение. С помощью магнитно-резонансной томографии можно решить этот вопрос, и величина более 0,4 будет свидетельствовать о висцеральном ожирении. Висцеральное ожирение, синдром висцерального жира, определенное с помощью магнитно-резонансной томографии, тесно связано с наличием болезни коронарных артерий сердца. Так, по данным литературы, основанном на анализе магнитно-резонансной томографии, у больных с болезнью коронарных сосудов сердца отмечено значительное увеличение объема именно висцерального жира, наряду с дислипидемией, нарушением углеводного обмена и повышением артериального давления.

Необходимо отметить, что половые гормоны могут играть одну из ведущих ролей, определяющих распределение жира. Висцеральное ожирение намного чаще встречается у мужчин, нежели у женщин, при отсутствии разницы в возрасте и ИМТ.

Тесная взаимосвязь обнаружена также между возрастом и висцеральным ожирением. Среди пищевых факторов высокое содержание сахара в пище также способствует прогрессированию висцерального ожирения. Генетические факторы нельзя исключить из рассмотрения, так как нередки случаи, когда признаки висцерального ожирения встречаются в пределах одной и той же семьи.

В настоящее время висцеральное ожирение рассматривается в качестве основного фактора риска развития СД 2-го типа и ассоциированных с ожирением метаболических нарушений, к которым относятся дислипидемия, артериальная гипертензия, а также атеросклеротические процессы, обуславливающие высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Доказана положительная роль снижения массы тела, способствующего профилактике нарушений углеводного обмена, а у пациентов с СД 2-го типа на фоне висцерального ожирения, как правило, сопровождающегося достижением хорошего гликемического контроля.

Наиболее общей гипотезой механизма взаимодействия висцерального жира с риском развития вышеперечисленных заболеваний является повышение СЖК в портальной системе.

Известно, что висцеральный жир может быть дренирован по системе портальной вены, таким образом имея уникальный доступ к печени. Избыточная доставка СЖК в печень приводит к нарушению ее функции, вызывая гиперинсулинемию, дислипидемию и гипергликемию, обычно сопровождающие висцеральное ожирение.

Исследование Riessenbah показало, что увеличение размера депо висцерального жира может способствовать усилению липолиза и повышению СЖК, что приводит к длительному взаимодействию СЖК с печеночными и внепеченочными тканями, что затем вызывает нарушения в действии инсулина (рис. 1.12).

Кроме того, существуют так называемые региональные отличия в регуляции липолиза по отношению к таким гормонам, как инсулин и катехоламины. Так, антилиполитический эффект инсулина снижается, в то время как липолитический эффект катехоламинов повышается в висцеральной жировой ткани по сравнению с подкожным жиром. При висцеральном ожирении эти региональные различия еще больше нарастают, так как имеет место снижение липолиза в подкожном жире, вызванное катехоламинами, и, наоборот, повышение - в висцеральном жире. Общая схема развития событий при участии СЖК представлена на рис. 1.13.

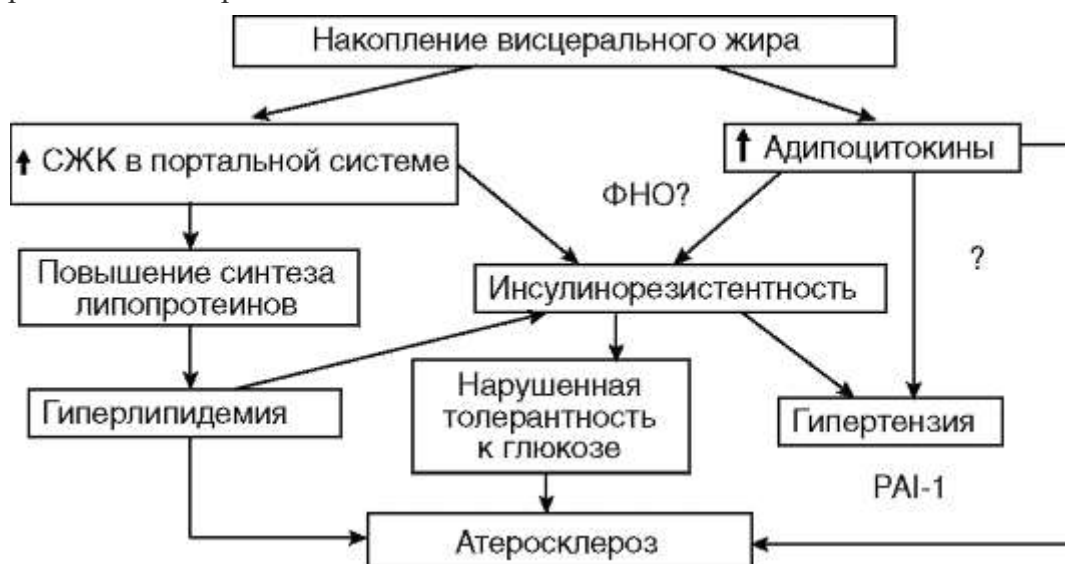


Рис. 1.12. Рабочая гипотеза механизма развития болезней, связанных с висцеральным ожирением

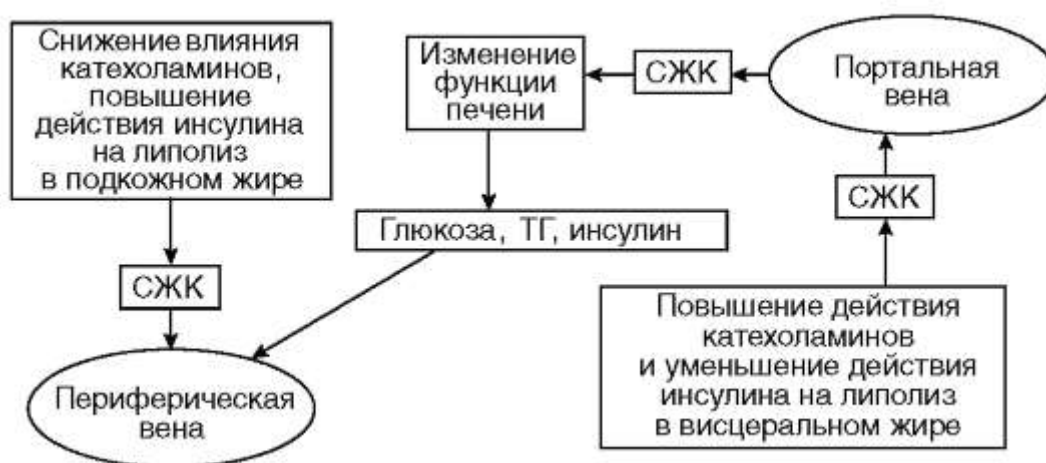


Рис. 1.13. Патофизиологическая роль свободных жирных кислот в мобилизации жировой ткани в случае висцерального ожирения

Механизмы вовлечения в развитие висцерального ожирения неизвестны. Однако можно сказать с определенной вероятностью, что в этот процесс вовлечен целый ряд молекулярных, клеточных и гормональных факторов:

- экспрессия рецепторов глюкокортикоидов и стероидных гормонов выше при висцеральном, нежели подкожном жире;
- повышение уровня кортизола, отмечаемое при абдоминальном ожирении, может стимулировать накопление висцерального жира, так как глюкокортикоиды играют важную роль в дифференциации жировых клеток;
- продукция и секреция лептина, гормона, который позволяет коре головного мозга «чувствовать» жир тела, снижена больше при висцеральном, нежели при подкожном ожирении.

Аккумуляция преимущественно висцерального жира достоверно коррелирует с выраженной гиперинсулинемией, высокой частотой нарушения толерантности к глюкозе, развитием атерогенных сдвигов в плазме крови, в то время как лица с низким накоплением висцеральной жировой ткани характеризуются практически нормальным метаболизмом. Почему именно висцеральное накопление жира так опасно - до конца неясно. Однако уже установлено, что в зависимости от места расположения жировая ткань характеризуется различной липолитической активностью и метаболическими последствиями. Висцеральная жировая ткань обладает значительно более высокой базальной и индуцируемой катехоламинами липолитической активностью, в результате чего высвобождается большое количество СЖК, подвергающихся усиленному, «предпочтительному» окислению, что ведет к нарушению нормального окисления глюкозы и действия инсулина на уровне периферических тканей. Повышенный уровень СЖК снижает способность печени связывать и высвобождать инсулин, и это усиливает имеющуюся гиперинсулинемию. Способность к окислению всех липопротеинов, за исключением ЛПВП, также значительно повышается.

Следует отметить, что жир верхней половины тела постоянно видоизменяется и разрушается. Значительное количество СЖК, проходя через печень, способствует формированию избытка липидов. В то же время часть СЖК влияет на распад инсулина в печени (пока неизвестно, каким путем). В обычных условиях более 80% инсулина, секретлируемого поджелудочной железой и направленного в печень, разрушается и употребляется печенью для своих нужд и никогда не выходит за ее пределы. Однако присутствие повышенного количества СЖК в портальной системе некоторым образом влияет на печеночное разрушение инсулина, позволяя ему проникать в общий кровоток и повышать уровень инсулина на периферии.

Несколько сообщений было сделано о том, что инсулинорезистентность при висцеральном ожирении усиливается за счет повышенного поступления СЖК. Висцеральный жир характеризуется усиленным липозом и повышением выброса СЖК, особенно в портальную циркуляцию.

Особый интерес в этом плане представляет порочный круг при приобретенном ожирении - низкая чувствительность к инсулину на уровне периферических тканей приводит к повышению уровня инсулина в циркулирующей крови. В ответ на гиперинсулинемию повышается аппетит, вызывающий гиперфагию, и в результате прогрессирует ожирение.

На рис. 1.14 представлена общая схема, иллюстрирующая опасность липотоксичности, связанной с повышением уровня СЖК.

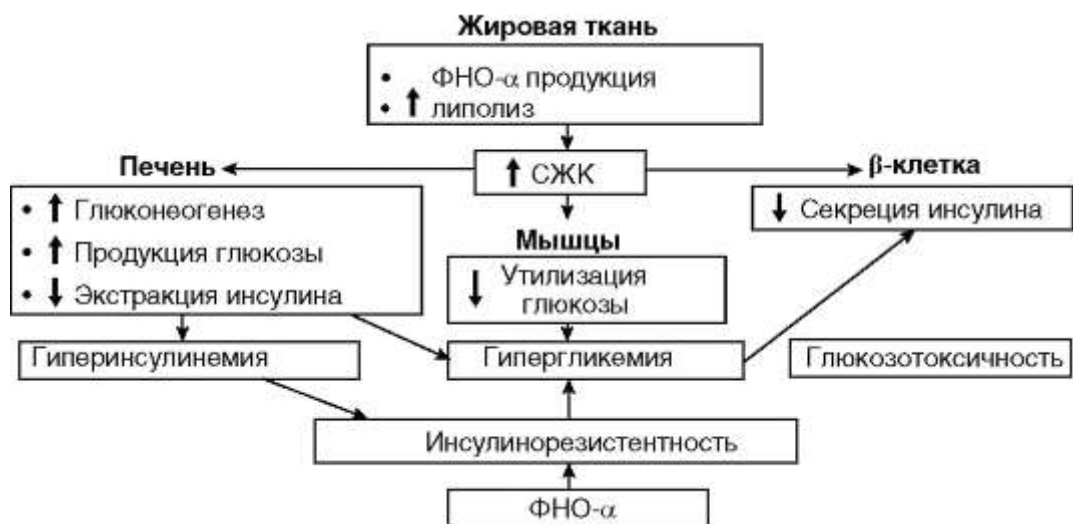


Рис. 1.14. Возможная роль свободных жирных кислот при сахарном диабете

Важно подчеркнуть, что в соответствии с гипотезой о «липотоксичности» хроническое повышение уровня СЖК может иметь прямое токсическое действие на β -клетки поджелудочной железы путем повышения скорости образования оксида азота (NO).

Существуют серьезные доказательства на основании экспериментальных и клинических исследований, что если мы можем предотвратить развитие ожирения или начнем лечить его на самых ранних стадиях развития, то риск развития СД 2-го типа существенно уменьшится. Риск развития СД 2-го типа уменьшается на 50% при снижении веса на 5 кг, а смерть, связанная с СД, уменьшается на 40%.

С учетом всех возможных последствий ожирения (рис. 1.15), которые уже были нами перечислены, очевидно, речь должна идти об использовании новой терминологии: не просто избыточная масса тела, а метаболическое ожирение!

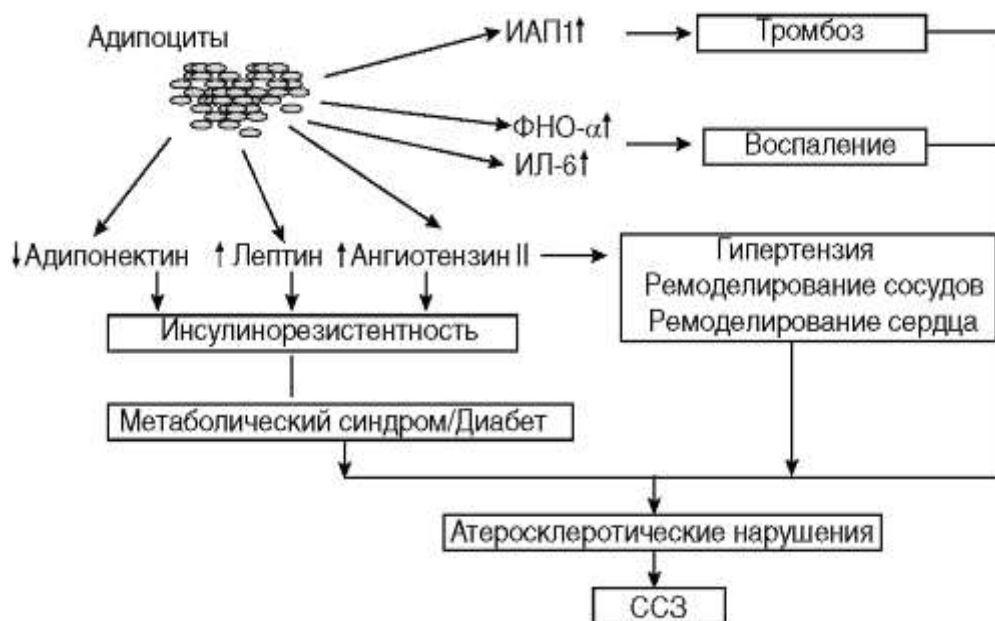


Рис. 1.15. Роль адипоцитов в развитии метаболического ожирения (Sowers Y.R. et al., 2004)

ПРИЧИНЫ ОЖИРЕНИЯ

По данным литературы, главными причинами, способствующими развитию ожирения, являются «плохие» гены и «слишком хорошие» факторы окружающей среды. В этой связи необходимо отметить, что генетическая предрасположенность к развитию ожирения является предметом самых интенсивных исследований. Так, было показано, что генетическая основа составляет от 40 до 70% риска развития ожирения. Также было установлено, что более чем 250 хромосомных локусов, обнаруженных на Y-хромосомах, могут участвовать в развитии фенотипа ожирения. Известно, что гены участвуют в регуляции аппетита, выборе пищи, гомеостазе энергии, толерантности к физической активности и т.д. Придавая важное значение генетической основе в развитии ожирения, тем не менее достаточно сложно объяснить прогрессирующее увеличение распространенности данного заболевания только генетическими дефектами.

В настоящее время не вызывает сомнения, что факторы окружающей среды играют важную роль в драматическом увеличении количества лиц с ожирением на планете. К таким факторам относят: неправильное и нерациональное питание, малоподвижный образ жизни, стресс и т.д.

Следует вспомнить, что длительное время считалось, что ожирение развивается в основном в тех случаях, когда процессы поступления энергии с пищей превышают возможности организма к ее расходованию.

В настоящее время считается, что гомеостаз энергии представляет собой 3 основных составляющих: поступление энергии, расход энергии и запасы энергии:

- поступление энергии:
 - поступление пищи;
- расход энергии:
 - обмен веществ;
 - упражнения;
 - термогенез;
- запасы энергии:
 - гликоген;
 - жир.

В этой связи важно обратить внимание, что поступление и расходование энергии представляют собой процессы интеграции множества самых различных факторов. Так, в плане поступления пищи обсуждаются: роль общества; желудочно-кишечный тракт, жировая ткань, нервная система, эндокринная система, продукты обмена. В то же время в плане расходования энергии важную роль играют: привычка, мотивация, жизненные обстоятельства, основной обмен, климатические факторы.

Рассматривая схему баланса энергии в организме (рис. 1.16), следует отметить, что в процентном отношении большая часть энергии расходуется на поддержание параметров основного обмена. Тогда как на обеспечение процессов термогенеза и физической активности (если речь не идет о профессиональных спортсменах) расходование энергии происходит фактически одинаково.

В связи с вышеизложенным необходимо подчеркнуть, что теория устойчивого роста потребления и, наоборот, дефицита энергии, является чрезвычайно упрощенной, поскольку ожирение имеет гетерогенное происхождение, включающее тесное взаимодействие различных генетических факторов и факторов окружающей среды.

РАЦИОН ПИТАНИЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Достижения пищевой биотехнологии привели к тому, что любые продукты стали доступны в течение всего года. Это, в сочетании с почти неограниченным доступом большей части населения к продуктам, привело к ряду изменений в обычном рационе людей. Таким образом, произошло увеличение потребления пищи животного происхождения и газированных напитков, которые обеспечивают 20-30% от общей суточной калорийности. Gonzalez Jimenez (2010) предположил, что общее количество калорий, состав пищи, вкусовое разнообразие, а также размер и количество приемов пищи являются факторами, тесно связанными с ожирением [5].

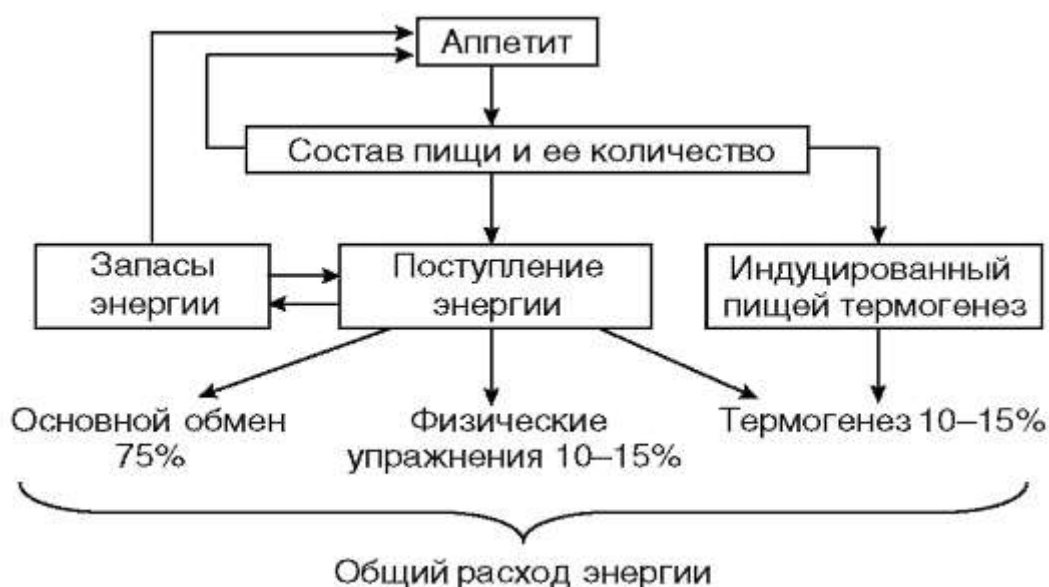


Рис. 1.16. Общая схема баланса энергии в организме

Сохранилось не очень много данных насчет того, сколько калорий употребляли в пищу, люди в XIX и начале XX в., однако Food and Agriculture Организации Объединенных Наций сообщила о продолжающемся увеличении суточного потребления калорий на 20-25% во всем мире с 1960 г. Кроме того, изменился качественный состав пищи: углеводы стали рафинированными, резко увеличилось потребление натрия, уменьшилось употребление калия, в пище снизилось содержание клетчатки, а насыщенные жиры вытеснили полиненасыщенные.

Другие факторы, которые необходимо учитывать, включают текущий образ жизни, в котором часто не хватает времени на приготовление пищи и люди используют полуфабрикаты, и употребление напитков, богатых углеводами, таких как искусственные фруктовые соки и газированные напитки. Как результат, формируется неправильный и практически неуправляемый рацион питания.

Помимо перечисленных выше причин, рост распространенности ожирения в последние 25 лет частично связан с прогрессивным снижением уровня физической активности. Считается, что ежедневная физическая активность является преобладающим фактором в поддержании массы тела [12]. Тем не менее любая физическая активность, связанная с расходом энергии, заслуживает особого внимания, потому что в большинстве случаев она связана с регулированием массы тела. На рис. 1.17 отражены основные факторы риска развития ожирения.



Рис. 1.17. Основные факторы, влияющие на развитие ожирения

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ФАКТОР ЭВОЛЮЦИИ

Около двух миллионов лет назад рацион питания наших предков существенно изменился от преобладания углеводов в сторону увеличения массовой доли белков и жиров.

Человеческий мозг потребляет около 25% от общих энергетических затрат организма и использует при этом преимущественно глюкозу. Таким образом, изменение рациона питания позволило мозгу расти (ненасыщенные жирные кислоты являются основным строительным элементом для нервной ткани) и одновременно создало прямую угрозу для жизни и здоровья мозга вследствие гипогликемии. 17 лет назад Miller и Colaghiри предположили, что инсулинорезистентность возникла для преодоления этой экологической угрозы [13]. Возможно, что инсулинорезистентность возникла как механизм адаптации, особенно в зимний период, когда было мало пищи, - для того чтобы глюкоза поступала в первую очередь в мозг. В этом контексте сезонный круговорот жира (накопление летом в качестве подготовки к голодной зиме), характерный для диких млекопитающих и для наших предков, приобретает особое значение - ведь жировая ткань играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности. «Сельскохозяйственная революция вновь сделала углеводы преобладающим макроэлементом в рационе человека. Последующая индустриализация сделала пищу общедоступной круглогодично. В этих обстоятельствах инсулинорезистентность больше не является преимуществом, а, напротив, она приводит к гипергликемии и СД [11].

В последние годы достаточную популярность приобрела концепция возможности увеличения не только размеров и образования новых жировых клеток. Так, было известно в течение многих лет, что ожирение у человека, в основном, характеризуется гипертрофией жировых клеток. Однако у лиц с тяжелой, выраженной формой ожирения имеет место дополнительное увеличение числа жировых клеток вследствие привлечения «спящих» преадипоцитов, количество которых достаточно обильно во всех тканях жировых депо.

Таким образом, существует возможность образования избытка массы жировой ткани в результате гиперплазии адипоцитов, а также образования новых белых жировых клеток из клеток-предшественников. Процесс превращения преадипоцита во взрослый адипоцит происходит достаточно быстро, например, в случаях стимуляции адипогенными гормонами, такими как глюкокортикоиды, инсулин и трийодтиронин (Entenmann, 1994).

Длительное время существовало мнение, что преадипоциты структурно неактивны, в результате они получили название «спящие преадипоциты». Однако в последнее время было показано, что преадипоциты - клетки-предшественники - обладают эндокринными и паракринными функциями (табл. 1.3).

Таблица 1.3

Эндокринная/паракринная функция белой жировой ткани

Преадипоциты	Адипоциты
ИЛ-6	Лептин
Ароматаза	Адипонектин
Пигмент	Резистин
Ингибитор активатора плазминогена-1	Ангиотензиноген
Эпителиальный фактор	Адипсин
	Гаптоглобин

КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение принято разделять на центральное и периферическое. При «центральной» ожирения, которое также называют «мужским» типом, жир откладывается в верхней части тела (грудь и живот). Центральное ожирение более стойко ассоциировано с нарушением липидного и углеводного обмена, а также такими заболеваниями, как СД, подагра, атеросклероз, остеоартроз, сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно гипертонией, и некоторыми видами рака. Периферический, или «женский», тип ожирения характеризуется отложением жира в области бедер и чаще встречается у женщин.

В зависимости от этиологии ожирение подразделяют на моногенное ожирение, синдромное ожирение и полигенное (общее) ожирение. Моногенное ожирение - аутосомная форма, характеризующаяся крайне тяжелым ожирением в отсутствие задержек в развитии. Существует около 20 отдельных генов, изолированное нарушение которых приводит к аутосомной форме ожирения [15]. Интересно, что все эти мутации влияют на лептин/меланокортиновые пути в центральной нервной системе. Таким образом, именно повышение аппетита и снижение чувства насыщения имеют решающее значение в регуляции гомеостаза энергии и развитии ожирения в этих случаях.

Синдромное ожирение возникает вследствие дискретных генетических дефектов или хромосомных аномалий в нескольких генах и может иметь аутосомный характер наследования или быть сцеплено с X-хромосомой. Такие пациенты страдают ожирением в сочетании с умственной отсталостью, дисморфизмом и пороками развития. Одной из известных форм синдромного ожирения является синдром Прадера-Вилли. Однако наиболее распространенной формой ожирения является полигенная форма, которая развивается в результате длительного положительного энергетического баланса и запасаания избытка энергии в жировой ткани [16]. Баланс между потреблением и расходом

энергии зависит от сложного взаимодействия генетических, экологических и социальных факторов.

Положительный энергетический баланс также может быть вторичным по отношению к системным нарушениям: при гипотиреозе уменьшается потребность в энергии, инсулинома приводит к ожирению путем повышения потребности в энергии при повторяющихся гипогликемиях. Другими этиологическими факторами ожирения являются компульсивное обжорство, диеты с высоким гликемическим индексом (ГИ), малоподвижный образ жизни и применение некоторых лекарственных, в том числе психотропных, препаратов (табл. 1.4).

Таблица 1.4

Классификация индекса массы тела

	ИМТ, кг/м ²
Дефицит массы тела	<17,9
Нормальная масса тела	18,0-24,9
Избыточная масса тела	25,0-29,9
Ожирение I степени	30,0-34,9
Ожирение II степени	35,0-39,0
Ожирение III степени	> 40,0

Следует особо отметить, что в настоящее время активно разрабатывается концепция так называемого метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения.

Несмотря на то что ожирение приняло масштабы мировой эпидемии, часть лиц, страдающих ожирением, могут и не иметь повышенного риска развития метаболических осложнений. Таким образом, их фенотип может быть отнесен к метаболически здоровому ожирению. Эта новая концепция метаболически здорового ожирения может приобрести огромное значение для стратификации лиц, нуждающихся в медикаментозном лечении.

Люди с метаболически здоровым ожирением представляют собой подгруппу, которая соответствует классификации ожирения по ИМТ (>30 кг/м²), но не имеет других главных сердечно-сосудистых факторов риска (рис. 1.18).

Данная подгруппа, как полагают, имеет гораздо более низкий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с тучными людьми, напротив, имеющими основные сердечно-сосудистые факторы риска и метаболически нездоровое ожирение.

Термин «метаболически здоровое ожирение» подразумевает, что лица с этим фенотипом не имеют более высокого риска ССЗ, чем люди, не страдающие ожирением. В то время как классификация метаболически здорового ожирения и метаболически нездорового ожирения в обоих случаях требует определения ИМТ и определения сердечно-сосудистых факторов риска.

В то же время необходимы проспективные исследования для того, чтобы продемонстрировать, что люди, классифицированные как имеющие метаболически здоровое ожирение, защищены от сердечнососудистых осложнений ожирения.



Рис. 1.18. Классификация соотношения массы жира в соответствии с индексом массы тела и метаболического здоровья

Согласуясь с данными, полученными на животных, у лиц с ожирением установлены различные метаболические фенотипы, связанные с различными вариантами распределения жира [8, 40]. Причем наибольшие различия можно наблюдать в распределении жира в скелетных мышцах и особенно - в печени [8]. Содержание жира в печени в значительной степени ассоциировано с чувствительностью к инсулину, причем намного больше, чем масса висцерального жира в целом [8, 41-44]. Более того, накопление жира в печени, не висцеральный жир, является независимым атеросклеротическим фактором риска, связанным с кальцификацией коронарных артерий или абдоминальной аорты [45].

Отсутствие стандартного определения метаболически здорового ожирения делает неясным, каким образом концепция метаболически здорового ожирения может быть внедрена в клиническую практику в настоящее время (рис. 1.19).

В то же время следует обратить внимание на тот факт, что уже разрабатываются рекомендации и алгоритмы [73] ведения таких пациентов (рис. 1.20, см. цв. вклейку).

Необходимо подчеркнуть, что в случае метаболически нездорового ожирения предусмотрены разные возможности вмешательства, включая бариатрическую хирургию.

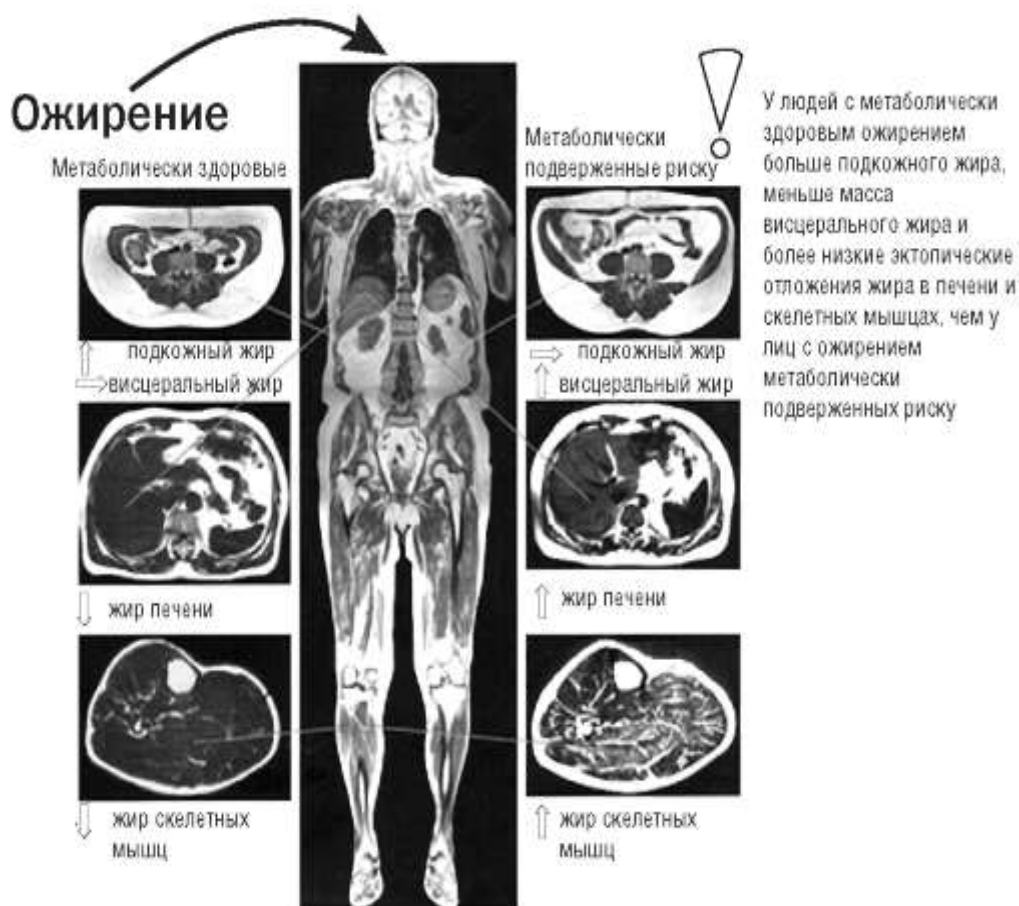


Рис. 1.19. Распределение жира в организме метаболически здоровых и метаболически подверженных риску лиц, страдающих ожирением

ЛЕЧЕНИЕ

Важно учитывать, что лечение ожирения, так же как и лечение СД 2-го типа, является пожизненным. Причем большое значение в достижении положительных результатов имеет пропаганда здорового образа жизни. Следует подчеркнуть, что участие междисциплинарной команды (эндокринолог, диетолог, психолог, инструктор по физической культуре и т.д.) является оправданным и чрезвычайно необходимым.

Терапевтические цели у лиц с ожирением необходимо формулировать следующим образом:

- снижение массы тела и поддержание достигнутого результата;
- коррекция факторов сердечно-сосудистого риска;
- здоровый образ жизни;
- высокое качество жизни.

Согласно рекомендациям ВОЗ людям с ожирением рекомендуется в качестве первоначальной цели снижение веса на 10% с помощью диеты и увеличения физической активности. Изменение образа жизни является основой лечения людей с избыточной массой тела и ожирением.

Причем, если с помощью модификации образа жизни не удастся добиться результата, должна быть предусмотрена фармакотерапия.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ

В настоящее время в нашей стране существуют два препарата, разрешенные для клинического применения в качестве лекарственного средства - орлистат (ксеникал[®]) и сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая (редуксин[®]). Интересно отметить, что Food and Drug Administration (США) разрешены для использования в клинике также только эти два препарата.

Орлистат - ингибитор панкреатических липаз, предотвращающий гидролиз и всасывание примерно 30% жиров, содержащихся в пище. Орлистат - ингибитор желудочных и панкреатических липаз, уменьшающий всасывание жиров в кишечнике. Пациенты, принимающие этот препарат, обязательно должны придерживаться комплексного лечения, включающего модификацию образа жизни и диету. Орлистат является дорогостоящим препаратом, который используется только для мотивированных пациентов (тех, кто потерял более 2,5 кг в предыдущем месяце и имеют ИМТ >30). Это лекарство назначается в дозе 120 мг и принимается 3 раза в день с едой. Метаанализ, включивший 16 исследований с 10000 участников, которые принимали орлистат или плацебо в течение как минимум 1 года, сообщает о потере веса в среднем 2,9 кг по сравнению с плацебо [44]. В связи с основным механизмом действия препарат может оказывать ряд побочных эффектов на желудочно-кишечный тракт, в том числе вызывать боли в животе, вздутие живота, метеоризм, стеаторею и диарею. Выраженность этих побочных эффектов можно уменьшить с помощью ограничения жиров в суточном рационе до 15 г в сутки. Таким образом, усиливается приверженность к диете со сниженным содержанием жира. Следует отметить, что после 4 лет лечения орлистатом в исследовании, посвященном профилактике СД, не было зафиксировано никаких серьезных побочных эффектов.

Сибутрамин - это селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, препарат центрального действия для снижения объема потребляемой пищи. Препарат назначают 1 раз в день (обычно утром) в дозе 10 мг или 15 мг. В метаанализе, включившем 7 исследований с 2838 участниками, получавшими сибутрамин в течение как минимум 1 года, средняя потеря веса по сравнению с плацебо составила 4,2 кг. Наибольшая потеря веса наблюдалась в сочетании с модификацией образа жизни [46]. Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами являются повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, запоры, сухость во рту и бессонница. Поэтому у пациентов, получающих сибутрамин, необходимо регулярно контролировать артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Опасения по поводу безопасности сибутрамина возникли в результате исследования Sibutramine Cardiovascular Outcomes [47], посвященного оценке безопасности применения сибутрамина у пациентов с ССЗ и СД 2-го типа. В группе сибутрамина был зафиксирован более высокий риск развития ССЗ по сравнению с плацебо (11,4% против 10,0%), но при этом следует учитывать, что повышение риска наблюдалось у лиц с ССЗ в анамнезе. Поэтому следует помнить, что сибутрамин противопоказан людям с ССЗ в анамнезе (ИБС, инсульта, транзиторной ишемической атаки), аритмиями, застойной сердечной недостаточностью, заболеваниями периферических сосудов и неконтролируемой артериальной гипертензией. Сибутрамин был отозван с европейского рынка в январе 2010 г., однако продолжает использоваться в США и России.

В мае 2013 г. были подведены итоги Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы мониторинга безопасности применения препарата редуксин[®] для снижения массы тела и сохранения достигнутого уменьшения веса при 6-месячном курсе медикаментозной терапии больных с алиментарным ожирением в рутинной клинической практике (ВЕСНА), которая проводилась при поддержке компании «Промомед».

Мультицентровая фармакоэпидемиологическая программа ВЕСНА проходила в условиях повседневной отечественной медицинской практики лечения ожирения, то есть применялись только рутинные методы обследования пациентов. Препарат редуксин[▲] назначался только в соответствии с инструкцией.

В программе приняли участие 1520 врачей различных специальностей: эндокринологи, терапевты, гастроэнтерологи, гинекологи, неврологи и кардиологи из 52 городов России от южных регионов до Сибири.

В программе ВЕСНА были поставлены следующие цели.

- Эффективность препарата редуксин[▲] оценивалась по динамике ИМТ, антропометрических показателей (масса тела; ОТ) и пищевого поведения.

- Мониторинг безопасности 6-месячного применения редуксина[▲] в рутинной клинической практике, а также оценка влияния 6-месячной терапии редуксином[▲] на состояние здоровья и качество жизни пациентов, получавших сибутрамин в ходе первичных и повторных курсов медикаментозной терапии алиментарного ожирения.

В наблюдательную программу были включены мужчины и женщины от 18 до 60 лет с диагнозом «алиментарное ожирение» как принимавшие, так и не принимавшие ранее сибутрамин. Некоторые из них ранее получали другие виды терапии по поводу ожирения или принимали процедуры, направленные на снижение веса. Требовалось получение письменного информированного согласия пациента на предоставление персональных данных. В программу не включались пациенты, имевшие противопоказания и ограничения к применению редуксина[▲] согласно инструкции по медицинскому применению препарата, пациенты, принимавшие участие в других клинических исследованиях лекарственных препаратов за 30 дней до включения в программу ВЕСНА, пациенты, неспособные выполнять рутинные визиты к врачу в течение 6 мес, а также пациенты, принимавшие препараты, содержащие сибутрамин, более 6 мес перед включением в программу, пациенты с плохой переносимостью сибутрамина в суточной дозе 10 мг или принимавшие более 15 мг сибутрамина в сутки в анамнезе.

Препарат применялся согласно инструкции в суточной дозе 10-15 мг.

За год в программу ВЕСНА было включено 34 719 пациентов из 52 городов России. Наибольшее количество пациентов - 43% - проживали в Москве и Московской области.

Все пациенты соответствовали критериям включения. Женщин было 56,9% (18 679), мужчин - 43,1% (14 149). Средний возраст пациентов 40,17±11,4 года.

Исходные характеристики популяции наблюдения: ИМТ 34,60±4,76 (25,00-64,81), масса тела 95,79±14,88 кг (60,00 кг - 210,00 кг), ОТ 103,83±14,43 см (60,00 см - 190,00 см).

28,6% пациентов, принимавших участие в программе, имели сопутствующие заболевания: контролируемая артериальная гипертензия - 8,6%, другие сердечно-сосудистые заболевания - 1,1%, СД - 11,4%, у 6,1% пациентов были выявлены сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта. У 71,4% пациентов не было зарегистрировано сопутствующих заболеваний.

Приверженность наблюдению и лечению по программе ВЕСНА составила 90,7% из числа всех пациентов. Общая длительность приема препарата редуксин[▲] для одного пациента составляла около 6 мес.

Динамика ИМТ, ОТ, массы тела, пищевого поведения. До начала лечения преобладала группа с ИМТ 30-34,9 (47,0%), после шести месяцев терапии препаратом редуксин[▲] наиболее многочисленной стала группа с ИМТ 25-29,9 (48%) (рис. 1.21, см. цв. вклейку).

Уменьшение ОТ составило 10,4%, уменьшение массы тела составило 14,3%.

При условном делении всех пациентов на группы по пищевому поведению, наблюдающихся у врача в течение программы, зарегистрировано значительное изменение численности каждой группы (табл. 1.5).

Таблица 1.5

Показатели лечения препаратом редуксин

	До начала участия в наблюдательной программе	После 6-месячной терапии препаратом редуксин*
Нет чувства голода (параметр расценивать как испытываемое контролируемое чувство голода)	5%	77%
Испытывают чувство голода несколько раз в день	53%	22%
Испытывают чувство голода постоянно	42%	1%

*Динамика изменения дозы препарата редуксин**. Во время проведения наблюдательной программы начальной дозой для 89,7% наблюдавшихся пациентов стала доза 10 мг, количество пациентов, которые нуждались в повышении дозы с 10 мг до 15 мг в ходе 6-месячной терапии, составило 71,4% (21 269).

Начальная доза 15 мг была использована для применения у 2533 (7,7%) пациентов. Количество пациентов, которым доза была понижена с 15 мг до 10 мг, составило 3% (920).

Количество пациентов, которым подобранная изначально доза не нуждалась в последующей коррекции, составило 6643 (22,3%).

Оценка влияния на лабораторные показатели. Имелось благоприятное изменение показателей липидограммы, увеличение антиатерогенных ЛПВП на 14%, снижение ТГ на 14% и ЛПНП и общего холестерина (ХС) на 13% (рис. 1.22, 1.23, см. цв. вклейку).

*Безопасность редуксина**. При оценке динамики показателей сердечно-сосудистой деятельности (артериальное давление и частота сердечных сокращений) было зарегистрировано снижение систолического артериального давления в среднем на 3,78 мм рт.ст., снижение диастолического артериального давления в среднем на 2,75 мм рт.ст., снижение частоты сердечных сокращений составило в среднем 3 удара в минуту.

Общее количество пациентов, имевших нежелательные явления, составило 921 человек (2,8%). Серьезных нежелательных явлений выявлено не было. Наибольшее количество нежелательных явлений составили единичные неповторяющиеся нежелательные явления (29%). Среди более частых нежелательных явлений 10% пациентов были жалобы на сухость во рту, у 9% запоры, у 9% головная боль, у 8% нарушения сна. Как правило, эти явления были выражены в слабой степени и уменьшались по мере продолжения приема препарата. У подавляющего большинства больных не потребовалось отмены препарата из-за нежелательных явлений.

Досрочно завершил участие в программе 281 пациент по различным причинам: нежелательные явления - 0,83%, из-за недостаточной эффективности - 0,21%, отказа от лечения по другим причинам, например из-за высокой стоимости препарата, - 0,02%, планируемой беременности - 0,08%. Наблюдательная программа ВЕСНА во многом содействовала внедрению практики рациональной терапии лекарственными препаратами, содержащими сибутрамин, в России. Контроль обоснованности назначения препарата

врачами, необходимость систематической оценки состояния пациента в процессе лечения способствовали профилактике целого ряда осложнений фармакотерапии ожирения (злоупотребление препаратом, необоснованное назначение и др.). Программа стала первым серьезным шагом по контролю и профилактике рисков применения лекарственных препаратов для лечения ожирения и избыточной массы тела.

В то же время программа ВЕСНА убедительно продемонстрировала необходимость переосмысления главных понятий, и вместо борьбы с важнейшим эндокринным органом мы должны научиться управлять метаболизмом жира, что было убедительно продемонстрировано результатами данного исследования.

Принципиально важно отметить, что в развитие результатов программы ВЕСНА ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ начало широкомасштабную всероссийскую наблюдательную неинтервенционную Программу мониторинга безопасности применения препарата редуксин[®] для снижения веса при терапии больных с алиментарным ожирением в клинической практике («ПримаВера»). Цель программы - мониторинг эффективности и безопасности терапии редуксином[®], а также содействие внедрению рациональных подходов терапии ожирения. Таким образом, создается прекрасная практика преемственности, или эстафетности, в проведении программ по профилактике и управлению рисками терапии препаратами сибутрамина. Важным компонентом программы «ПримаВера» является образовательный модуль, нацеленный на формирование навыков обоснованного назначения лекарственных препаратов для лечения ожирения, а также эффективного контроля состояния пациентов, получающих данную терапию. Проведение подобных программ с последующим распространением практики лечения ожирения позволит улучшить качество жизни больных с избыточным весом и ожирением. Мы рассмотрели лишь некоторые аспекты, связанные с эпидемией нашего времени - ожирением. Следует отметить, что, с одной стороны, жировая ткань играет важную физиологическую роль в организме человека. С другой стороны, ожирение, действительно, является крайне опасным для здоровья состоянием, требующим медицинского вмешательства и постоянного контроля, так как сопряжено с развитием целого ряда заболеваний. Вне всякого сомнения, только объединение усилий ученых самых различных специальностей, интенсификация исследований, связанных в первую очередь с окончательным определением роли и места жировой ткани в организме человека, позволят разрабатывать адекватные меры лечения и профилактики этого комплексного заболевания.

Список литературы

1. *Eckel R.H., York D.A., Rossner S. et al.* VII Prevention Conference Obesity, a Worldwide Epidemic Related to Heart Disease and Stroke. Executive Summary // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - P. 2968-2975.
2. *Banack H.R., Kaufman J.S.* The «obesity paradox» explained // *Epidemiology*. - 2013. - Vol. 24, N 3. - P. 461-462.
3. *Аметов А.С.* Избранные лекции по эндокринологии. - М., 2012. - С. 14-39.
4. *Strum R.* // *Arch. Intern. Med.* - 2013. - Vol. 163. - P. 2146-2148.
5. *Hammond R.A., Levine R.* The economic impact of obesity in the United States // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. - 2010. - Vol. 3. - P. 285-295.
6. *Farag Y.M., Gaballa M.R.* Diabesity: an overview of a rising epidemic // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2011 Jan. - Vol. 26, N 1. - P. 28-35. Epub 2010 Nov 2.
7. *Hiteshi K.C Chauhan* Diabesity - the Achilles Heel of our modernized society // *Rev. Assoc. Med. Bras.* - 2012 July/Aug. - Vol. 58, N 4.

8. *Аметов А.С.* Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения // Рус. мед. журн. - 2003. - Т. 11, № 27.. - С. 1477-1480.
9. *Unger R.H.* Lipotoxic diseases // *Annu. Rev. Med.* - 2002. - Vol. 53. - P. 319-336.
10. *Colditz G.A., Willett W.C., Rotnizky A., Manson J.E.* Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women // *Ann. Intern. Med.* - 1995. - Vol. 122. - P. 481-486.
11. *Pijl H.* Obesity: evolution of a symptom of affluence. How food has shaped our existence // *Neth. J. Med.* - 2011 Apr. - Vol. 69, N 4.
12. *Hainer V., Aldhoon-Hainerovd I.* Obesity paradox does exist // *Diabetes Care.* - 2013. - Vol. 36, suppl. 2. - P. S276-S281
13. *Gruberg L., Weissman N.J., Waksman R. et al.* The impact of obesity on the shortterm and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - Vol. 39. - P. 578-584.
14. *Romero-Corral A., Montori V.M., Somers V.K. et al.* Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies // *Lancet.* - 2006. - Vol. 368. - P. 666- 678.
15. *Uretsky S., Messerli F.H., Bangalore S. et al.* Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease // *Am. J. Med.* - 2007. - Vol. 120. - P. 863-870.
16. *Buchholz E.M., Rathore S.S., Reid K.J. et al.* Body mass index and mortality in acute myocardial infarction patients // *Am. J. Med.* - 2012. - Vol. 125. - P. 796-803.
17. *Kalantar-Zadeh K., Block G., Horwich T., Fonarow G.C.* Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43. - P. 1439-1444.
18. *Fonarow G.C., Srikanthan P., Costanzo M.R. et al., ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators.* An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry // *Am. Heart J.* - 2007. - Vol. 153. - P. 74-81.
19. *Zamora E., Lupon J., de Antonio M. et al.* The obesity paradox in heart failure: Is etiology a key factor? // *Int. J. Cardiol.* - 2013. - Vol. 166. - P. 601-605.
20. *Lainseak M., von Haehling S., Doehner W., Anker S.D.* The obesity paradox in chronic disease: facts and numbers // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* - 2012. - Vol. 3. - P. 1-4.
21. *Galal W., van Gestel Y.R., Hoeks S.E. et al.* The obesity paradox in patients with peripheral arterial disease // *Chest.* - 2008. - Vol. 134. - P. 925-930.
22. *Barba R., Bisbe J., Pedrajas J.N. et al., FRENA Investigators.* Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: findings from the FRENA registry // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* - 2009. - Vol. 16. - P. 457-463.
23. *Vemmos K., Ntaios G., Spengos K. et al.* Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox // *Stroke.* - 2011. - Vol. 42. - P. 30-36.
24. *Jackson R.S., Black J.H. 3rd, Lum Y.W. et al.* Class I obesity is paradoxically associated with decreased risk of postoperative stroke after carotid endarterectomy // *J. Vasc. Surg.* - 2012. - Vol. 55. - P. 1306-1312.
25. *Barba R., Zapatero A., Losa J.E. et al., Riete Investigators.* Body mass index and mortality in patients with acute venous thromboembolism: findings from the RIETE registry // *J. Thromb. Haemost.* - 2008. - Vol. 6. - P. 595-600.
26. *Stein P.D., Matta F., Goldman J.* Obesity and pulmonary embolism: the mounting evidence of risk and the mortality paradox // *Thromb. Res.* - 2011. - Vol. 128. - P. 518-523.

27. *Potapov E.V., Loebe M., Anker S. et al.* Impact of body mass index on outcome in patients after coronary artery bypass grafting with and without valve surgery // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 24. - P. 1933-1941.
28. *Aldhoon B., Wichterle D., Peichl P. et al.* Complications of catheter ablation for atrial fibrillation in a high-volume centre with the use of intracardiac echocardiography // *Europace.* - 2013. - Vol. 15. - P. 24-32.
29. *Hutagalung R., Marques J., Kobylka K. et al.* The obesity paradox in surgical intensive care unit patients // *Intensive Care Med.* - 2011. - Vol. 37. - P. 1793-1799.
30. *Mullen J.T., Moorman D.W., Davenport D.L.* The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery // *Ann. Surg.* - 2009. - Vol. 250. - P. 166-172.
31. *Doehner W., Erdmann E., Cairns R. et al.* Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular comorbidity: an analysis of the PROactive study population // *Int. J. Cardiol.* - 2012. - Vol. 162. - P. 20-26.
32. *Sohn M.-W., Budiman-Mak E., Oh E.H. et al.* Obesity paradox in amputation risk among nonelderly diabetic men // *Obesity (Silver Spring).* - 2012. - Vol. 20. - P. 460-462.
33. *Landbo C., Prescott E., Lange P. et al.* Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1999. - Vol. 160. - P. 1856-1861.
34. *Blum A., Simsolo C., Sirchan R., Haiek S.* «Obesity paradox in chronic obstructive pulmonary disease // *Isr. Med. Assoc. J.* - 2011. - Vol. 13. - P. 672-675 pmid:22279700
35. *Lainscak M., von Haehling S., Doehner W. et al.* Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* - 2011. - Vol. 2. - P. 81-86.
36. *Kalantar-Zadeh K., Streja E., Molnar M.Z. et al.* Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis // *Am. J. Epidemiol.* - 2012. - Vol. 175. - P. 793-803.
37. *Martino J.L., Stapleton R.D., Wang M. et al.* Extreme obesity and outcomes in critically ill patients // *Chest.* - 2011. - Vol. 140. - P. 1198-1206.
38. *Chang C.S., Chang Y.F., Wang M.W. et al.* Inverse Relationship between Central Obesity and Osteoporosis in Osteoporotic Drug Naive Elderly Females: The Tianliao Old People (TOP) Study // *J. Clin. Densitom.* - 2013. - Vol. 16. - P. 204-211.
39. *Pischon T., Boeing H., Hoffmann K. et al.* General and abdominal adiposity and risk of death in Europe // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 2105-2120.
40. *Oreopoulos A., Ezekowitz J.A., McAlister F.A. et al.* Association between direct measures of body composition and prognostic factors in chronic heart failure // *Mayo Clin. Proc.* - 2010. - Vol. 85. - P. 609-617.
41. *Hainer V., Toplak H., Stich V.* Fat or fit: what is more important? // *Diabetes Care.* - 2009. - Vol. 32, suppl. 2. - P. S392-S397.
42. *McAuley P.A., Artero E.G., Sui X. et al.* The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease // *Mayo Clin. Proc.* - 2012. - Vol. 87. - P. 443-451.
43. *Stenholm S., Harris T.B., Rantanen T. et al.* Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences // *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care.* - 2008. - Vol. 11. -

44. Newman A.B., Kupelian V., Visser M. et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. - 2006. - Vol. 61. - P. 72-77.
45. Izawa K.P., Watanabe S., Osada N. et al. Handgrip strength as a predictor of prognosis in Japanese patients with congestive heart failure // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. - 2009. - Vol. 16. - P. 21-27.
46. Kortelainen M.L., Porvari K. Extreme obesity and associated cardiovascular disease verified at autopsy: time trends over 3 decades // Am. J. Forensic Med. Pathol. - 2011. - Vol. 32. - P. 372-377.
47. Biasucci L.M., Graziani F., Rizzello V. et al. Paradoxical preservation of vascular function in severe obesity // Am. J. Med. - 2010. - Vol. 123. - P. 727-734.
48. Heymsfield S.B., Cefalu W.T. Does body mass index adequately convey a patient's mortality risk? // JAMA. - 2013. - Vol. 309. - P. 87-88.
49. Standl E., Erbach M., Schnell O. Defending the con side: obesity paradox does not exist // Diabetes Care. - 2013 Aug. - Vol. 36, suppl. 2. - S282-286.
50. Stiegler H., Standl E., Frank S., Mendler G. Failure of reducing lower extremity amputations in diabetic patients: results of two subsequent population based surveys 1990 and 1995 in Germany // Vasa. - 1998. - Vol. 27. - P. 10-14.
51. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. - М., 2012.
52. Cohage C., Montzikos K.A. // J. Nucl. Med. - 2003. - Vol. 44. - P. 1267-1270.
53. Persichetti A., Sciuto R., Rea S. et al. // PLoS One. - 2013. - Vol. 8. - P. e63391.
54. Nuutila P. // Diabetologia. - 2013. - Vol. 56. - P. 2110-2112.
55. Spiegelman B. Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease // Diabetes. - 2013 June. - Vol. 62. - P. 1774-1782.
56. Kim S., Moustarid-Moussa N. Secretary, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte // J. Nutr. - 2000. - Vol. 130. - P. S3110-S3115.
57. Peng Yi, Ji-Sun Park, D. Melton. Cell, 04.008.
58. Lopez-Jaramillo P., Pradilla L.P., Bracho Y. The role of adipocytes in metabolic syndrome inflammation // Acta Med. Colomb. - 2005. - Vol. 30. - P. 137-140.
59. Панков Ю.А. Жировая ткань как эндокринный орган, регулирующий рост, половое созревание и другие физиологические функции // Биохимия. - 1999. - Вып. 6. - С. 725-734.
60. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ // Mol. Cell. Endocrinol. - 2006. - Vol. 49, N 1. - P. 49-55.
61. Аметов А.С., Абдулкадирова Ф.Р. и др. Ожирение: роль лептина // Лечение и профилактика. - 2014. - № 2(10). - С. 86-91.
62. Oswal A., Yeo G. Leptin and the Control of Body Weight: A Review of Its Diverse Central Targets, Signaling Mechanisms, and Role in the Pathogenesis of Obesity // Obesity. - 2010. - Vol. 18. - P. 221-229.
63. Zlokovic B.V., Jovanovic S., Miao W. et al. Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier // Endocrinology. - 2000. - Vol. 141. - P. 1434-1441.

64. *Kelesidis T., Kelesidis I., Chou S., Mantzoros C.S.* Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications // *Ann. Intern. Med.* - 2010. - Vol. 152. - P. 93-100.
65. *Jung C.H., Kim M.S.* Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity // *Arch. Pharm. Res.* - 2013. - Vol. 36. - P. 201-207.
66. *Jequier E.* Leptin signalling, adiposity and energy balance // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* - 2002. - Vol. 967. - P. 379-388.
67. *Niswender K.D., Baskin D.G., Schwartz M.W.* Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis // *Trends Endocrinol. Metab.* - 2004. - Vol. 15. - P. 362-369.
68. *Stanley S., Wynne K., McGowan B., Bloom S.* Hormonal regulation of food intake // *Physiol. Rev.* - 2005. - Vol. 85. - P. 1131-1158.
69. *Ahima R.S., Qi Y., Singhal N.S.* Adipokines that link obesity and diabetes to the hypothalamus // *Prog. Brain Res.* - 2006. - Vol. 153. - P. 155-174.
70. *Morrison C.D., Huypens P., Stewart L.K., Gettys T.W.* Implications of cross-talk between leptin and insulin signaling during the development of diet induced obesity // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2009. - Vol. 1792. - P. 409-416.
71. *Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D. et al.* Central nervous system control of food intake // *Nature.* - 2000. - Vol. 404. - P. 661-671.
72. *Cowley M.A., Smart J.L., Rubinstein M. et al.* Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus // *Nature.* - 2001. - Vol. 411. - P. 480-484.
73. *Rosenbaum M., Goldsmith R., Bloomfield D. et al.* Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight // *J. Clin. Invest.* - 2005. - Vol. 115. - P. 3579-3586.
74. *Sumithran P., Prendergast L.A., Delbridge E. et al.* Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss // *N. Engl. J. Med.* - 2011. - Vol. 365. - P. 1597-1604.
75. *Rosenbaum M., Sy M., Pavlovich K. et al.* Leptin reverses weight loss-induced change in regional neural activity responses to visual food stimuli // *J. Clin. Invest.* - 2008. - Vol. 118, N 8. - P. 2583-2591.
76. *Scherer T., Lehnert H., Hallschmid M.* Brain insulin and leptin signaling in metabolic control from animal research to clinical application // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* - 2013. - Vol. 42. - P. 109-125.
77. *Fruhbeck G.* Intracellular signalling pathways activated by leptin // *Biochem. J.* - 2006. - Vol. 393. - P. 7-20.
78. *Marroqui L., Gonzalez A., Neco P. et al.* Role of leptin in the pancreatic P-cell: effects and signaling Pathways // *J. Mol. Endocrinol.* - 2012. - Vol. 49. - P. R9-R17.
79. *Perez C., Fernandez-Galaz C., Fernandez-Agullo T. et al.* Leptin impairs insulin signaling in rat adipocytes // *Diabetes.* - 2004. - Vol. 53. - P. 347-353.
80. *Kuehnen P., Laubner K., Raile K. et al.* Protein phosphatase 1 (PP-1)-dependent inhibition of insulin secretion by leptin in INS-1 pancreatic P-cells and human pancreatic islets // *Endocrinology.* - 2011. - Vol. 152. - P. 1800-1808.
81. *Covey S.D., Wideman R.D., McDonald C. et al.* The pancreatic P cell is a key site for mediating the effects of leptin on glucose homeostasis // *Cell Metab.* - 2006. - Vol. 4. - P. 291-302.

82. Gray S.L., Donald C., Jetha A. et al. Hyperinsulinemia precedes insulin resistance in mice lacking pancreatic P-cell leptin signaling // *Endocrinology*. - 2010. - Vol. 151. - P. 4178-4186.
83. Levi J., Gray S.L., Speck M. et al. Acute disruption of leptin signaling in vivo leads to increased insulin levels and insulin resistance // *Endocrinology*. - 2011. - Vol. 152. - P. 3385-3395.
84. Marroqui L., Gonzalez A., Neco P. et al. Role of leptin in the pancreatic P-cell: effects and signaling pathways // *J. Mol. Endocrinol.* - 2012. - Vol. 49. - P. R9-R17.
85. Rossetti L., Massillon D., Barzilai N. et al. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *J Biol Chem.* - 1997. - Vol. 272. - P. 27758-27763.
86. Farooqi I.S., O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans // *Annu. Rev. Med.* - 2005. - Vol. 56. - P. 443-458.
87. Caro J.F., Kolaczynski J.W. et al. Decreased cerebrospinal-fluid / serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance // *Lancet*. - 1996. - Vol. 348. - P. 159-161.
88. El-Haschimi K., Pierroz D.D., Hileman S.M. et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity // *J. Clin. Invest.* - 2000. - Vol. 105. - P. 1827-1832.
89. Zhang X., Zhang G., Zhang H. et al. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link over nutrition to energy imbalance and obesity // *Cell*. - 2008. - Vol. 135. - P. 61-73.
90. Kleinridders A., Schenten D., Konner A.C. et al. MyD88 signaling in the CNS is required for development of fatty acid-induced leptin resistance and diet-induced obesity // *Cell Metab.* - 2009. - Vol. 10. - P. 249-259.
91. Posey K.A., Clegg D.J., Printz R.L. et al. Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high-fat diet // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2009. - Vol. 296. - P. E1003-E1012.
92. Scarpace P.J., Zhang Y. Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2009. - Vol. 296. - P. R493-R500.
93. Myers M.G., Cowley M.A., Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance // *Annu. Rev. Physiol.* - 2008. - Vol. 70. - P. 537-556.
94. Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L. et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population // *Lancet*. - 2002. - Vol. 360. - P. 57-58.
95. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity // *Nat. Med.* - 2009. - Vol. 15. - P. 914-920.
96. Kalupahana N.S., Claycombe K.J., Moustaid-Moussa N. (n-3) Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights // *Adv. Nutr.* - 2011 July. - Vol. 2, N 4. - P. 304-316.
97. Stenlof K., Wemstedt I., Fjallman T. et al. Interleukin-6. levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2003. - Vol. 88, N 9. - P. 4379-4383.
98. Wren A.M., Bloom S.R. How appetite is controlled // *Curr. Opin. Endocrinol.* - 2002. - Vol. 9. - P. 145-151.
99. Yadav V.K., Oury F., Tanaka K.F. et al. Leptin-dependent serotonin control of appetite: temporal specificity, transcriptional regulation, and therapeutic implications // *J. Exp. Med.* - 2011. - Vol. 208. - P. 41-52. Cumming D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake // *J. Clin. Invest.* - 2007. - Vol. 117. - P. 13-23.

Глава 2. *Diabetes mellipidus* . Роль и место липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2-го типа

А.С. Аметов, Е.А. Тертычная, Ф.Р. Абдулкадирова

ВВЕДЕНИЕ

Угрожающие темпы распространения СД 2-го типа и ожирения привлекают внимание ученых, врачей, политиков и экономистов. Наибольшая опасность данной пандемии обусловлена взаимосвязью с высоким риском сердечно-сосудистой смертности. Среди больных СД 2-го типа распространенность ИБС выше в 2-4 раза, риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) в 6-10 раз, а инсультов в 4-7 раз выше, чем среди лиц без СД (Adeghate, 2006). В течение последних двух десятилетий создано множество алгоритмов, рекомендаций и подходов, объединенных общей целью - максимально эффективное снижение гипергликемии. Данная тенденция обусловлена результатами исследования UKPDS: снижение HbA_{1c} на 1% привело к уменьшению риска развития любого осложнения СД 2-го типа - на 12%; микроангиопатий - на 25%; ОИМ - на 16% (UKPDS Group, 1999). Однако в исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT строгий гликемический контроль сопровождался увеличением риска смертности. Кроме того, согласно результатам NHANES III (1988-1994), 44,5% пациентов с СД 2-го типа имели HbA_{1c} <7% и только 35,8% в период наблюдения 1999-2000 (Koro S.E., 2004). Таким образом, возможность эффективного управления СД 2-го типа только с помощью гликемического контроля вызывает сомнения. Ожирение является основным фактором риска СД 2-го типа. Тревожное увеличение заболеваемости СД 2-го типа во всем мире параллельно с нарастанием распространенности ожирения и значимые эпидемиологические и патофизиологические доказательства подтверждают причинно-следственную связь. Распространенность СД 2-го типа в Великобритании - 4%, и более 80% пациентов имеют ожирение или избыточную массу тела в момент установления диагноза. Риск развития СД 2-го типа в основном увеличивается даже при небольшой прибавке веса в зрелом возрасте. В основе патофизиологической взаимосвязи ожирения и СД 2-го типа лежит токсичное влияние продуктов висцеральной жировой ткани на различные системы органов, участвующих в нарушении углеводного обмена. Поиск способов коррекции данных патологических механизмов позволит приостановить нарастание «эпидемии» *diabetes mellipidus*.

ЛИПОТОКСИЧНОСТЬ - ЦЕНТРАЛЬНОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА САХАРНОГО ДИАБЕТА

Как уже упоминалось, существует стойкая и сильная взаимосвязь между ожирением и СД 2-го типа. Однако жировая ткань представляет собой не только хранилище для избытка калорий, но и метаболически активную ткань, которая секретирует большое количество биологически активных веществ, вовлеченных в углеводный (адипонектин, резистин, висфатин, оментин) и жировой обмен (белок-переносчик холестерина эстераз, белок транспорта эфиров ХС, перилипин, ретинол-связывающий белок), процессы воспаления (ФНО- α , ИЛ-6, С-реактивный белок, адипсин) и свертывания (ингибитор активатора плазминогена-1), регуляцию артериального давления (ангиотензин II, ангиотензиноген, апелин) и пищевого поведения (лептин) (Najer G.R., 2008). Выделяют абдоминальный и висцеральный тип жировых отложений. Существуют значительные функциональные различия между подкожным и висцеральным жиром. Висцеральный жир, присутствующий вокруг внутренних органов, в брыжейке и сальнике, отличается от подкожного по типу адипоцитов и их эндокринной функции,

липолитической активности, чувствительности к инсулину и другим гормонам. В то же время лептин продуцируется в основном подкожным жиром, а ФНО- α - в обеих тканях (Fontana L., 2007). В отличие от подкожного жира, абдоминальная жировая ткань секретирует свои продукты непосредственно в систему портальной вены.

Известным фактом является преимущественное поступление макрофагов в висцеральную жировую ткань в процессе развития ожирения. В исследованиях на людях с высокой степенью ожирения было показано, что ИЛ-6 поступает в плазму в основном из висцеральной жировой ткани. Более того, ИЛ-6 индуцирует продукцию С-реактивного белка в печени и белков, вовлеченных в гемостаз (ингибитор активатора плазминогена-1, фибриноген), а также приводит к развитию дислипидемии (Permana P.A., 2006). Женщины с центральным типом ожирения имеют более низкий уровень адипонектина, чем женщины с периферическим ожирением (Tanko L.B., 2004). *In vitro* висцеральные адипоциты вырабатывают больше адипонектина, чем подкожные, и уровень его секреции снижается при увеличении ИМТ (Motoshima H., 2002). Можно предположить, что висцеральные адипоциты более подвержены нарушению секреции адипонектина при ожирении, таким образом подкожный жир становится основным источником гормона у индивидуумов с инсулинорезистентностью.

Более того, согласно последним данным помимо известной БЖТ и КЖТ существует третий вид - бежевая. Данный тип ткани образуется в результате перехода БЖТ в КЖТ. Процесс «коричневения» регулируется новым гормоном - иризином, который получил свое название в честь греческой богини Ириды, приносившей вести людям с Олимпа (рис. 2.1, см. цв. вклейку). Появление бежевой жировой ткани ассоциировано с улучшением толерантности к глюкозе и метаболического статуса. Дальнейшее изучение свойств иризина откроет новые терапевтические перспективы (Аметов А.С., 2014).

Исследования последнего десятилетия показали, что не только адипокины, но и продукты липолиза ТГ (СЖК) обладают регуляторной функцией. Жирные кислоты входят в состав большей части липидов. В течение нескольких часов после приема пищи (абсорбтивный период) экзогенные НЖК и мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК) поступают с помощью хиломикроннов из кишечника в ткани, которые имеют липопротеинлипазу на эндотелии капилляров. Параллельно в печени жирные кислоты синтезируются из избытка экзогенной глюкозы и полученные эндогенные жирные кислоты эстерифицируются с глицеролом в реакциях липогенеза с образованием ТГ. Далее они транспортируются из печени в ткани, имеющие липопротеинлипазу, в составе липопротеинов очень низкой плотности. В клетках жировой ткани после приема пищи НЖК либо синтезируются из глюкозы, либо поступают из хиломикроннов и липопротеинов очень низкой плотности. Далее она направляется в липогенез и запасается в составе ТГ. Если липопротеинлипазы нет в ткани, то жирная кислота доставляется сюда в комплексе с альбумином (как в случае со скелетной мышцей). Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) обычно поступают в клетки в виде эфиров холестерина и фосфолипидов в составе ЛПВП и ЛПНП. Эти жирные кислоты необходимы для синтеза эйкозаноидов в некоторых видах клеток либо участвуют в синтезе фосфолипидов для мембран клетки (Северин Е.С., 2003).

У здорового человека выработка СЖК происходит в фоновом режиме, для обеспечения 50% энергетических потребностей миокарда и мышц, а также в ночное время или в периоды длительного голодания. Липолиз активируется под воздействием адреналина, норадреналина, глюкагона и адренокортикотропина и подавляется инсулином. В результате липолиза в адипоцитах образуются глицерин и жирные кислоты. Глицерин с кровью доставляется в печень и почки, здесь фосфорилируется и окисляется в метаболит гликолиза диоксиацетонфосфат. В зависимости от условий диоксиацетонфосфат может включаться в реакции глюконеогенеза (при голодании,

мышечной нагрузке) или окисляться в гликолизе до пировиноградной кислоты. Жирные кислоты транспортируются в комплексе с альбуминами плазмы: при физической нагрузке - в мышцы, в обычных условиях и при голодании - в мышцы и большинство тканей, однако при этом около 30% жирных кислот захватывается печенью. После проникновения в клетки жирные кислоты вступают на путь β -окисления, в результате чего образуется ацетил-КоА, который в свою очередь сгорает в цикле трикарбоновых кислот или расходуется на синтез кетоновых тел (только в печени) (рис. 2.2) (Северин Е.С., 2003).

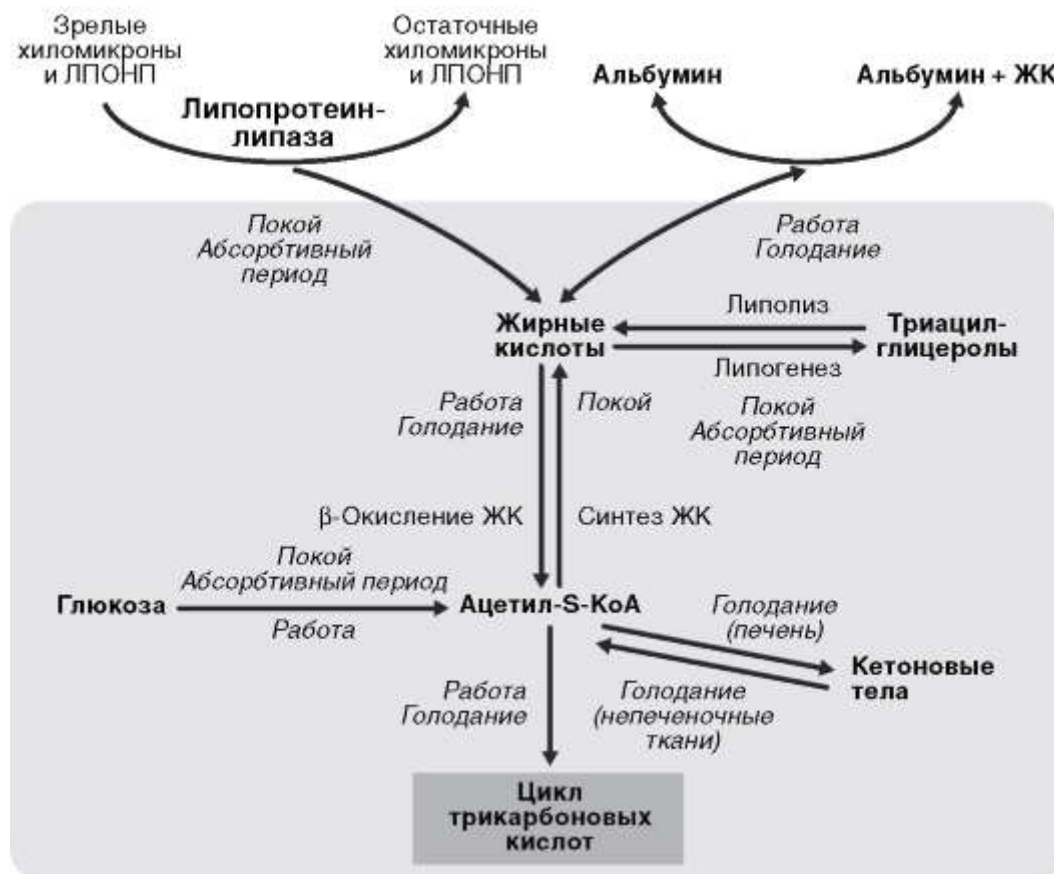


Рис. 2.2. Метаболизм свободных жирных кислот

По своему химическому строению жирные кислоты разделяются на НЖК (не содержат двойных связей) и ненасыщенные (от 1 до 6 двойных связей). По длине цепи классифицируются на короткоцепочечные (C4 - C10), среднецепочечные (C12 - C14), длинноцепочечные (C16 - C22) и очень длинноцепочечные (C24 и более). Основной жирной кислотой в тканях и средах организма является пальмитиновая (C16), она синтезируется *de novo* из глюкозы. Под действием инсулина она превращается в олеиновую кислоту (C18:1). Две эти кислоты являются основными энергетическими субстратами, окисление которых проходит в митохондриях с образованием аденозинтрифосфата, а избыток депонируется в адипоцитах и других клетках. Однако скорость окисления данных жирных кислот различна: олеиновая жирная кислота содержит двойную связь, что обеспечивает ее более быстрый распад, в то время как пальмитиновая кислота распадется в сотни раз медленнее. Синтез жирных кислот с двумя двойными связями и более в животных клетках невозможен, они являются незаменимыми. Эссенциальные жирные кислоты классифицируются в зависимости от количества атомов углерода между метильной группой и двойной связью, в организме человека основную роль играет ω -3 и ω -6 семейства. К первому относятся α -линоленовая (C18:3), эйкозапентаеновая (C20:5) и докозагексаеновая (C22:6). Источником данных жирных кислот являются морепродукты. К ω -6 семейству принадлежат линолевая (C18:2), γ -линоленовая (C18:3), арахидоновая кислота (C20:4), эйкозотриеновая (C22:4) и

докозотетраеновая (C22:4), которые содержатся преимущественно в растительных маслах. Они выполняют структурную и регуляторную функции. ПНЖК являются структурным элементом фосфолипидов и формируют мембраны клеток. Их содержание в мембране определяет активность рецепторов, транспортных и сигнальных систем (Титов В.Н., 2008). Арахидоновая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая являются субстратами для синтеза эйкозаноидов (простаглиндов, тромбоксанов и лейкотриенов). Физиологически более предпочтителен синтез биологически активных веществ из эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот. Жирные кислоты семейства ω -3 улучшают эндотелиальную функцию (Yli-Jama P., 2002), обладают противовоспалительным эффектом, регулируют активность протеинкиназы C, образование свободных радикалов и перекисное окисление липидов, секрецию лимфокинов и клеточную пролиферацию (Das U.N., 1999), а также обладают антикоагулянтными, антиаритмическими, липидокорректирующими (Sniderman A.D., 2000) и антигипертензивными свойствами (Egan V.M., 1999).

Ожирение в большей степени характеризуют как хроническое состояние положительного энергетического баланса, при этом чрезмерное накопление неокисленных длинноцепочечных жирных кислот в какой-то момент может превысить вместимость жировой ткани, в результате чего липиды «перетекают» в нежировые ткани, такие как печень, мышцы, сердце и поджелудочная железа. Пагубное влияние феномена эктопической чрезмерной аккумуляции реактивных форм липидов в нежировой ткани в настоящее время относят к понятию «липотоксичность».

Впервые термин «липотоксичность» был предложен R. Unger в 2002 г. для описания негативного воздействия накопления СЖК в тканях на метаболизм глюкозы. Избыточное накопление жира запускает орган-специфические реакции, которые могут привести к клеточной дисрегуляции и ухудшению функционального потенциала ткани. Однако термин «липотоксичность» охватывает токсичность, которая осуществляется не только за счет перегрузки липидами, индуцированной в результате избытка неокисленных жирных кислот, но и благодаря синтезу эндогенных липидов в процессе липогенеза *de novo* (Kusminski S.M. et al., 2009).

Однако для того, чтобы можно было установить физиологическую взаимосвязь между ожирением и инсулинорезистентностью, вырабатываемые жировой тканью факторы должны удовлетворять следующим трем условиям:

- концентрация данного вещества должна быть повышена при ожирении;
- физиологическое повышение уровня данной субстанции в крови должно усугублять инсулинорезистентность;
- снижение концентрации вещества в крови должно влечь за собой снижение инсулинорезистентности.

Интересен тот факт, что из всех биологически активных веществ, вырабатываемых жировой тканью, только СЖК удовлетворяют всем трем условиям (Boden G., 2011).

Висцеральный жир обладает большой липолитической активностью и вырабатывает большое количество СЖК, которые значительно ограничивают действие инсулина и распределение глюкозы в тканях. В исследованиях *in vitro* хроническое повышение СЖК (преимущественно пальмитиновой, линоленовой и стеариновой кислот) приводило к подавлению глюкозостимулированной секреции инсулина, потере чувствительности Р-клеток и последующему их апоптозу, а также развитию инсулинорезистентности в печени и мышцах (Unger R.H., 2002) (рис. 2.3, см. цв. вклейку).

Чрезмерное повышение уровня СЖК ведет к ухудшению общего потенциала здоровья, как следствие - наличие ожирения у пациента. Однако необходимо привести некоторые разъяснения касательно метаболизма СЖК в организме (Ebbert J.O. et al., 2013). Так, например, высвобождение жировой тканью СЖК значительно выше у женщин

(приблизительно на 40%), чем у мужчин (относительно энергетических потребностей и окисления липидов) (Nielsen S. et al., 2003), однако в то же время у женщин концентрация СЖК лишь незначительно превышает норму, а метаболическое здоровье находится в лучшем состоянии. Таким образом, можно говорить о буферных свойствах жировой ткани у женщин, что обуславливает тот факт, что ее способность накапливать СЖК значительно выше у женщин, чем у мужчин (Kissebah A.H. et al., 1994).

Если проводить сравнение со стройными женщинами, то женщины с висцеральным типом ожирения имеют более низкий базальный уровень липолиза на килограмм жировой ткани, однако системное высвобождение СЖК при этом повышено из-за более высокой массы жировой ткани (Horowitz J.F. et al., 1999). Высвобождение СЖК на килограмм жира у пациенток с менее выраженным ожирением значительно снижено, что, учитывая отношение данного показателя к массе свободного жира, делает их метаболизм похожим на таковой у пациенток без ожирения.

Висцеральный тип ожирения связан с повышением высвобождения СЖК как в стадию после всасывания, так и сразу после приема пищи, однако некоторые авторы полагают, что отличительной чертой висцерального ожирения является нарушение процесса подавления высвобождения СЖК в ответ на инсулин и прием пищи в сравнении с пациентами без/с невыраженным ожирением (Guo Z. et al., 1999; Ebbert J.O. et al., 2013). У больных с висцеральным типом ожирения и СД 2-го типа в подавляющем большинстве случаев избыточное высвобождение СЖК в состоянии гиперинсулинемии происходит из подкожного, а не висцерального жира (Guo Z. et al., 1999). Концентрация СЖК в постпрандиальной фазе у пациентов с висцеральным ожирением в 3 раза выше, что подчеркивает тот факт, что у данных пациентов адипоциты имеют повышенную резистентность к антилиполитическому эффекту инсулина (Roust L.R. et al., 1993; Guo Z. et al., 1999).

Однако колебания уровня СЖК возникают не только на фоне приема пищи; они имеют свои собственные циркадные ритмы. Так, наименьшая концентрация СЖК в организме определяется приблизительно в период с 24:00 до 8:00. Интересен тот факт, что, по данным Reaven G.M. с коллегами (1988), именно в 8:00 наблюдалась ощутимая разница между концентрацией СЖК у пациентов с/без СД и пациентов с тяжелым СД: в последней группе уровень СЖК превышал в 2 раза соответствующие значения в группе больных без СД (Reaven G.M. et al., 1988).

Также в литературе широко обсуждается вопрос о концентрации СЖК, достаточной для развития инсулинорезистентности. Несмотря на то что нормальными значениями концентрации СЖК в плазме считается 0,1-0,9 мгэкв/л, исследования показали, что пациенты, имеющие сходные возраст, расовую принадлежность, уровень глюкозы и инсулина натощак, имеют почти в 2 раза более высокую вероятность развития СД при уровне СЖК 0,3-0,67 мгэкв/л, чем в группе с концентрацией СЖК 0,04-0,15 мгэкв/л (группа контроля). Интересен тот факт, что больные с указанными показателями, имеющие концентрацию СЖК 0,16-0,20 или 0,21-0,29 мгэкв/л, также имеют в 1,5 раза больший риск развития СД, чем группа контроля (Pankow J.S. и соавт., 2004).

Кроме того, опыт последних лет позволяет заключить, что у больных с СД 2-го типа и ожирением происходит физиологическое повышение концентрации СЖК до уровня 0,5-0,8 мгэкв/л. Проведенные исследования показали, что четырехдневная экспозиция указанных концентраций СЖК на организм пациентов, предрасположенных к развитию СД, приводит к снижению секреции инсулина, что, тем самым, демонстрирует эффект воздействия липотоксичности на β -клетки поджелудочной железы (Kashyap S. и соавт., 2003). Таким образом, можно сделать вывод о том, что даже незначительное повышение базального уровня СЖК является значительным фактором риска развития инсулинорезистентности и СД 2-го типа.

Физиологическое повышение СЖК в организме человека вызывает инсулинорезистентность посредством следующих метаболических эффектов: подавление инсулин-стимулированного транспорта, фосфорилирования и окисления глюкозы, а также торможение синтеза гликогена (Boden G. et al., 2002). Еще одним интересным фактом является то, что повышение уровня СЖК уже само по себе независимо от наличия у пациента ожирения может вызывать развитие инсулинорезистентности. Однако данный феномен был показан только на пациентах, имеющих испано-американские корни (Miller M.R. и соавт., 2012). Тем не менее описанный факт представляет значительный интерес и требует проведения дальнейших исследований.

В исследовании Bogardus и соавт. была показана прямая линейная зависимость между уровнем гликемии натощак и плазменным уровнем СЖК у пациентов с СД и здоровых людей. В то же время более высокие уровни СЖК сопровождалось снижением окисления глюкозы и увеличением перекисного окисления липидов (Bogardus C., 1984).

Клиническими исследованиями подтверждается взаимосвязь липотоксичности и СД 2-го типа. В исследовании Korani и соавт. общий уровень НЖК и МНЖК у пациентов с СД был значительно выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,006$, $p=0,02$ соответственно). Уровень линолевой и ПНЖК в сыворотке у пациентов с СД 2-го типа был значительно ниже, чем у здоровых людей ($p=0,02$). Тогда как заболеваемость СД 2-го типа была значимо положительно взаимосвязана с уровнем пальмитиновой, НЖК и МНЖК в плазме крови (Korani M., 2012).

В исследовании Hawkins и соавт. изучалась роль СЖК в эффективности гликемического контроля. Уровень СЖК был выше у пациентов с декомпенсированным СД, в периоды нормогликемии и гипергликемии. В то же время у пациентов с адекватным контролем глюкозы наблюдалось снижение уровня СЖК после периода гипергликемии, а у пациентов с декомпенсацией СД концентрация СЖК оставалась повышенной в течение 6 ч. Кроме того, при повышении гликемии в 2 раза у пациентов с адекватным гликемическим контролем сохранялась способность к эффективному распределению глюкозы на периферии и подавлению ее эндогенной продукции. В то же время достижение оптимального уровня гликемии в течение 72 ч у пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа сопровождалось нормализацией ответа СЖК на гипергликемию и восстановлением эффективного гликемического контроля (Hawkins M., 2003). Таким образом, у людей с неудовлетворительными показателями гликемии наблюдаются более высокие уровни СЖК, что играет важную роль в недостаточно эффективном гликемическом контроле.

Тот факт, что хроническое повышение концентрации СЖК, наблюдающееся у большинства пациентов с ожирением, является причиной развития инсулинорезистентности, был доказан на примере нормализации уровня СЖК у пациентов с ожирением, СД и без него. В результате проведенного исследования наблюдалось восстановление чувствительности к инсулину до уровня 25-50% от нормы у больных с ожирением и СД 2-го типа (Santomauro A.T. M. G. et al., 1999). Похожие результаты были продемонстрированы на пациентах, имеющих генетическую предрасположенность к развитию СД (Cusi K. et al., 2007).

Таким образом, учитывая описанные выше данные, изучение взаимосвязи маркеров липотоксичности с процессами, регулирующими обмен глюкозы, представляет огромный практический интерес и позволит в дальнейшем осуществлять более эффективный контроль над инсулинорезистентностью и СД, а также влиять на процессы, их вызывающие.

ВЛИЯНИЕ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ЖИРОВУЮ ТКАНЬ

При избыточном поступлении липидов адипоциты увеличиваются в размерах. Однако, когда наступает предел увеличения, крупные адипоциты продуцируют большое количество СЖК, которые связываются TLR-4 макрофагов и запускают путь NfxB, в результате чего образуется ФНО- α (Кайдашев И.П., 2011).

В свою очередь ФНО- α стимулирует адипоциты к выработке различных биологически активных веществ (Suganami T., 2007). Повышение количества СЖК ингибирует чувствительность к инсулину, и скорость липолиза возрастает. Данный эффект поддерживает стимуляция гидролиза ТГ ФНО- α . Кроме того, ФНО- α ингибирует экспрессию генов важных для передачи сигналов инсулина и дифференцировки адипоцитов. Адипоциты приобретают резистентность к инсулину, и процесс липолиза начинает нарастать. Проникновение в жировую ткань из крови моноцитов, а также их дифференцировки в макрофаги, регулируют MCP-1 и ICAM-1 (Permana P.A., 2006). Этот локальный паракринный путь, включающий СЖК и ФНО- α , создает замкнутый круг, поддерживающий воспаление в адипоцитах и макрофагах. Кроме того, крупные адипоциты секретируют меньшее количество адипонектина, который ингибирует путь NfxB, таким образом, данный фактор ухудшает имеющийся патофизиологический круг (рис. 2.4, см. цв. вклейку).

Интересно, что НЖК, поступающие с пищей, напрямую связываются с TLR-4, а ненасыщенные противодействуют данному рецептору (Kurotani K., 2012). Не только количество жирных кислот влияет на функцию адипоцитов, но также и качество. Например, рыбий жир, богатый ненасыщенными жирными кислотами, увеличивает активность и уровень матричной рибонуклеиновой кислоты ферментов окисления жирных кислот в пероксисомах и митохондриях и ассоциирован с повышением уровня адипонектина у мышей (Flachs P., 2006).

ВЛИЯНИЕ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА β -КЛЕТКИ

При изучении влияния СЖК на клетку было выявлено несколько патологических механизмов. Так, воздействие высокого уровня СЖК на культуру β -клеток и изолированные островки приводило к потере первой фазы глюкозостимулированной секреции инсулина, в то же время базальный уровень инсулина повышался (Poitout V., 2008). Последний эффект физиологически обоснован, так как в норме при повышении уровня СЖК в крови происходит выброс инсулина для подавления липолиза. Однако у лиц с ожирением это приводит к избыточной стимуляции β -клеток и хронической гиперинсулинемии. Потеря глюкозостимулированной секреции инсулина в свою очередь приводит к отсутствию адекватного выброса инсулина в кровь во время приема пищи. В настоящее время механизм, который отвечает за выпадение глюкозостимулированной секреции инсулина на фоне СЖК, остается до конца не ясным. По последним данным, длительное воздействие на островки глюкозы и СЖК ингибирует секрецию инсулина на очень поздней стадии экзоцитоза, влияя на высвобождение инсулина при слиянии пор (Olofsson C.S., 2007). Кроме того, пальмитат ингибирует экспрессию гена SUR-1, что также может являться одним из молекулярных механизмов подавления глюкозостимулированной секреции инсулина (Deng, 2006).

В исследовании *in vitro* высокая концентрация пальмитиновой кислоты приводила к ингибированию экспрессии гена инсулина (Poitout V., 2008). Согласно последним экспериментальным данным, этот эффект осуществляется путем снижения активности протеинкиназы B, которая в свою очередь ингибирует фактор транскрипции FoxO1 (Nakae J., 2002). Однако в настоящее время точный механизм остается неясным.

Данные исследований *in vitro* показали способность СЖК вызывать апоптоз β - клеток (Спор М., 2001). Предполагается возможное участие следующих патогенетических механизмов: образование церамида и активация оксидативного стресса. Синтез церамидов в β -клетках увеличивает количество адаптивных нитратоксидсинтаз. Результирующее увеличение NO увеличивает экспрессию воспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 и ФНО, которые ухудшают функцию β -клеток и способствуют их апоптозу. Также существуют экспериментальные подтверждения теории активации оксидативного стресса в эндоплазматическом ретикулуме (рис. 2.5, см. цв. вклейку). Маркеры стресса ЭР увеличены в островках мышей db/db и поджелудочной железе больных СД 2-го типа (Laybutt D.R., 2007).

Токсичное влияние СЖК на поджелудочную железу, вероятно, является одним из основных факторов нарастающего снижения массы β -клеток и прогрессии СД 2-го типа.

ВЛИЯНИЕ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ПЕЧЕНЬ

Продукция глюкозы в печени является одним из важнейших механизмов регуляции метаболизма углеводов. Синтез глюкозы в печени осуществляется преимущественно в ночное время и регулируется целым рядом факторов, из которых инсулин (ингибирует продукцию глюкозы в печени), глюкагон и СЖК (стимулирует продукцию глюкозы в печени) являются наиболее важными. Исследования *in vitro* показали, что СЖК являются мощными стимуляторами продукции глюкозы в печени и делают это путем увеличения активности пируваткарбоксилазы и фосфоенолпируват карбоксикиназы, которые ограничивают скорость ферментов глюконеогенеза. В норме увеличение плазменных уровней СЖК стимулирует глюконеогенез. Документально подтверждено, что значительная часть подавляющего эффекта инсулина на продукцию глюкозы печенью опосредуется через ингибирование липолиза и уменьшение концентрации циркулирующих СЖК в плазме (Weber G., 1968). При СД 2-го типа концентрация СЖК натощак и скорость окисления липидов увеличиваются и тесно связаны как с повышением концентрации глюкозы, так и с базальной скоростью печеночной продукции глюкозы. Отношения между повышенной концентрацией в плазме СЖК, их окислением и продукцией глюкозы печенью при ожирении и СД 2-го типа объясняется следующим образом. Увеличение уровня СЖК в плазме приводит к повышенному их поглощению гепатоцитами, где в свою очередь происходит ускоренное окисление липидов и накопление ацетил-КоА. Повышенная концентрация ацетилКоА стимулирует активность пируваткарбоксилазы, которая тормозит скорость ферментов глюконеогенеза, а также глюкозо-6-фосфатазы, контролирующей скорость высвобождения глюкозы из гепатоцитов. Увеличение скорости окисления жирных кислот обеспечивает постоянный источник энергии (в виде аденозинтрифосфата) и снижает уровень нуклеотидов (восстановленного никотинамидадениндинуклеотида) для управления глюконеогенезом (Gonzalez-Manchon C., 1992).

Повышение в плазме СЖК вызывает резистентность к инсулину в печени путем ингибирования трансдукции сигнала инсулина. Кроме того, в исследовании Boden G. и соавт. показана способность СЖК подавлять ингибирующий эффект инсулина на гликогенолиз. У пациентов с СД 2-го типа увеличения концентрации в плазме СЖК сопровождаются повышением плазменного уровня глюкагона и чувствительности печени к активации гликогенолиза (Boden G., 2002).

Дополнительным негативным эффектом СЖК в печени является активация апоптоза гепатоцитов, что способствует развитию стеатогепатоза. Предполагается несколько возможных механизмов индукции апоптоза: активация TLR4 (регулирует продукцию ФНО- α и ИЛ-6), JNK, Вах (инициируют апоптоз гепатоцитов), увеличение проницаемости лизосом и стресс ЭР (Malhi H., 2008). Гибель гепатоцитов и насыщение

печени липидами лежит в основе развития инсулинорезистентности. Лучшее понимание молекулярных механизмов повреждения печени СЖК должно способствовать развитию диагностических и лечебных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и смертности, связанных с СД 2-го типа (рис. 2.6, см. цв. вклейку).

ВЛИЯНИЕ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА МЫШЦЫ

Четыре десятилетия назад П. Рэндл предположил, что увеличение окисления СЖК сдерживает окисление глюкозы в мышцах, изменяя окислительно-восстановительный потенциал клетки путем ингибирования ключевых ферментов гликолиза. Чрезмерное окисление жирных кислот приводит к накоплению внутриклеточного ацетил-КоА, который является мощным ингибитором пируватдегидрогеназы, увеличению отношения восстановленного никотинамидадениндинуклеотида/ никотинамидадениндинуклеотида, что приводит к замедлению цикла Кребса, образованию цитрата (мощный ингибитор фосфофруктокиназы). Ингибирование фосфофруктокиназы приводит к накоплению глюкозо-6-фосфата, которое, в свою очередь тормозит гексокиназу II. Блокирование фосфорилирования глюкозы приводит к внутриклеточному накоплению глюкозы, которое сдерживает транспорт в клетку через ГЛЮТ-4. Снижение транспорта глюкозы приводит к нарушению синтеза гликогена, хотя также было продемонстрировано прямое тормозящее влияние ацил-КоА на гликогенсинтазу. Данная последовательность событий, через которые СЖК ингибирует окисление глюкозы и синтез гликогена в мышцах, называют «цикл Рэндла» (Randle P.J., 1963). Следует отметить, что такой же сценарий может возникнуть, если СЖК были получены из ТГ мышц. Фельбер Д. и соавт. одними из первых продемонстрировали, что у больных ожирением без СД и пациентов с СД 2-го типа базальные уровни СЖК плазмы и окисление липидов (измеряется непрямым калориметрией) увеличиваются и не подавляются после приема пищи (Felber J.P., 1990). Повышенная базальная скорость окисления липидов тесно коррелировала со снижением базальной скорости окисления глюкозы, а также с неокислительной утилизацией глюкозы (синтез гликогена) после приема пищи. С использованием магнитно-резонансной томографии было показано, что СЖК-индуцированное подавление неокислительной утилизации глюкозы отражает нарушение синтеза гликогена.

Тормозящее влияние острого повышения в плазме концентрации СЖК на метаболизм глюкозы в мышцах зависит от времени. Таким образом, в раннем периоде (в течение 2 ч) наблюдаются дефект окисления глюкозы, как можно было бы ожидать при запуске цикла Рэндла. Далее следуют (между 2-3 ч) нарушение транспорта глюкозы и фосфорилирования и в конечном итоге (через 3-4 ч) торможение синтеза гликогена.

Оригинальное описание цикла Рэндла была сформулировано на основании экспериментов в диафрагме крысы и сердечной мышце. Более поздние исследования, проведенные в скелетных мышцах человека, показывают, что существуют дополнительные механизмы, участвующие в СЖК-индуцированной инсулинорезистентности. Исследования на людях и животных показали сильную обратную корреляцию между инсулин-стимулированным метаболизмом глюкозы и увеличением внутримышечного накопления липидов, в том числе ТГ, диацилглицерола и длинноцепочечных жирных ацил-КоА (Roden M., 2004). Острое повышение концентрации СЖК в плазме приводит к увеличению концентрации ацил-КоА и диацилглицерола в мышцах. Они активируют протеинкиназу С, что увеличивает фосфорилирование серина с последующим торможением фосфорилирования IRS-1. Прямой эффект длинноцепочечных жирных ацил-КоА на транспорт и фосфорилирование глюкозы также был продемонстрирован в мышцах: повышение их концентрации сопровождается ингибированием субстрата инсулинового рецептора-1 фосфоинозитол-3-киназы и ослаблением трансмембранного транспорта глюкозы (Itani S.I., 2002).

Наконец, повышение церамида в мышцах (вторично к увеличению длинноцепочечных жирных ацил-КоА) нарушает транспорт глюкозы и подавляет гликогенсинтазу и активацию протеинкиназы В. Таким образом, повышенные концентрации СЖК могут вызвать резистентность к инсулину в мышцах с помощью нескольких механизмов, связанных с изменениями в различных внутриклеточных сигнальных молекулах, которые оказывают ингибирующее действие на систему сигнализации инсулина, транспорт глюкозы, фосфорилирование глюкозы и гликогенсинтазы, пируватдегидрогеназы.

ВЛИЯНИЕ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА МИОКАРД

В настоящее время хорошо известно, что у больных СД стенокардия, ОИМ, застойная сердечная недостаточность и другие проявления коронарного атеросклероза встречаются значительно чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что кровоснабжение левого желудочка при СД может страдать даже в отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий. Среди больных СД 2-го типа с транзиторными нарушениями сегментарной сократимости левого желудочка сердца во время стресс-эхокардиографии у 30% лиц отсутствовали гемодинамически значимые нарушения коронарного кровотока, оцененного с помощью коронарной ангиографии. У пациентов с СД, перенесших ОИМ, летальность почти в 2 раза выше, а застойная сердечная недостаточность кровообращения развивается в 3 раза чаще, чем у лиц без СД (Александров А.А., 2004). Нарушение сократительной способности левого желудочка при ишемизации миокарда у больных СД получило название диабетической кардиопатии.

Механическая энергия миокарда поддерживается высокой скоростью потребления кислорода, обменом жирных кислот и углеводов. В нормальных условиях энергообеспечение миокарда осуществляется за счет аденозинтрифосфаты, 60-90% которой образуется в результате окисления СЖК в митохондриях, а остальные 10-40% - в процессе анаэробного распада глюкозы в цитоплазме кардиомиоцита. При СД в миокарде преобладает β -окисление жирных кислот, сопровождающееся подавлением окисления глюкозы (Stanley W.C., 1997). Повышение уровня жирных кислот в крови и их усиленное поступление в митохондрии при активно функционирующем процессе β -окисления приводят к избыточному накоплению в митохондриях конечного продукта процесса - ацетил-КоА, который по карнитиновому «челночному механизму» ацетилтранслокации начинает поступать обратно в цитозоль (Saddik M., 1993). В цитоплазме накопившийся ацетил-КоА способствует повышению концентрации ацетилкарнитина, что снижает уровень карнитина. Вследствие этого уменьшается возможность для ацилКоА вступать в соединение с карнитином и подвергаться дальнейшему транспорту в митохондрии. В результате, несмотря на то что количество ацил-КоА в цитозоле значительно увеличено, их доля, которая может быть перенесена в митохондрии, относительно уменьшается. В связи с этим увеличивается количество ацил-КоА, которое может включаться в ТГ. Необходимый для синтеза ТГ α -глицерофосфат присутствует в цитозоле в значительном количестве, так как в условиях СД активность глицероальдегид-3-фосфатдегидрогеназы гликолитического цикла резко падает. Поступление в цитозоль неокисленного ацил-КоА способствует еще большему усилению липогенеза. Синтез ТГ в цитоплазме и окисление жирных кислот в митохондриях являются высококислородозатратными процессами. Активизация этих процессов в миокарде делает его крайне чувствительным к снабжению кислородом и создает условия к развитию процессов ишемии при самом незначительном снижении коронарного кровотока (Александров А.А., 2004).

Повышенное окисление СЖК приводит к накоплению в клетке лимонной кислоты, которая отрицательно влияет на активность фосфофруктокиназы и, таким образом,

подавляет гликолиз. Нарушения в системе гликолиза ведут к снижению расслабления миокарда и возникновению ригидности сердечной мышцы (Меерсон Ф.З., 1984). Ухудшение кровотока, индуцируемое контрактурой, на фоне активизации кислородозатратных типов обмена, свойственных СД, может привести к необратимому повреждению миокарда.

Повреждение миокарда, вызванное повышенным уровнем СЖК, подтверждается клиническими исследованиями. В проспективном 5-летнем исследовании наблюдали 2103 мужчины, не имевших ИБС. За данный период времени у 1444 из них развились различные формы ИБС. Повышение уровня СЖК сопровождалось увеличением риска развития ИБС в 2 раза (Pirro M., 2002). В другом исследовании измерялся уровень СЖК до и после коронарной ангиопластики у пациентов с острым коронарным синдромом. Послеоперационные уровни СЖК были в 14 раз выше, чем в норме. Кроме того, у 11 пациентов развился синдром депрессии сегмента *ST*, что было ассоциировано с наиболее высоким уровнем СЖК (Kleinfeld A.M., 1996). В крупном проспективном исследовании в течение 6,85 года наблюдали 3315 пациентов, перенесших коронарную ангиографию. ССЗ диагностированы у 2231 пациента. За данный период времени внезапная сердечная смерть произошла у 165 больных, что было ассоциировано с высокими уровнями СЖК. Кроме того, после исключения данной группы пациентов высокие уровни СЖК были предикторами сердечно-сосудистой смертности, а также смерти по другим причинам (Pilz S., 2007).

В целом накопление продуктов окисления жирных кислот вызывает снижение общей и регионарной сократительной функции, нарушение диастолического расслабления, укорочение мембранного потенциала действия возбужденного миокардиоцита. По-видимому, недоокисленные жирные кислоты и продукты их обмена являются основными биохимическими медиаторами, вызывающими злокачественные нарушения ритма и развитие внезапной смерти.

РОЛЬ КОНТРОЛЯ МАССЫ ТЕЛА И ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЖИРА В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

В настоящее время накоплены экспериментальные и клинические доказательства взаимосвязи СД 2-го типа и ожирения через механизм липотоксичности. Достижение успешного контроля над заболеванием наиболее важно в раннем периоде, когда существует возможность замедления или возврата неуклонной прогрессии нарушения углеводного и жирового обмена. Так как основным источником токсичных жирных кислот является жировая ткань, преимущественно висцеральная в связи с большей склонностью данных адипоцитов к липолизу, ключом к метаболическому контролю может стать коррекция избыточной массы тела и ожирения.

Не вызывает сомнений тесная взаимосвязь нарушений углеводного и липидного обмена, более того, избыток жирных кислот может являться пусковым фактором патогенетического каскада. Таким образом, ограничение поступления данного энергетического субстрата с пищей и физическая нагрузка способны улучшить состояние метаболизма и ограничить повреждение органов и тканей избытком жирных кислот. Уменьшение количества жировой ткани, особенно висцерального жира, позволит снизить уровень маркеров липотоксичности, тем самым предотвращая дисфункцию β -клеток и развитие инсулинорезистентности. В исследовании Rosenfalck A.M. и соавт. изучалась взаимосвязь изменения «состава тела», вызванного снижением веса, с чувствительностью к инсулину, инсулиннезависимым распределением глюкозы и функцией β -клеток. Было выявлено, что коррекция массы тела и объема жира приводит к статистически достоверному снижению уровня глюкозы натощак и нормализации показателей постпрандиальной гликемии, улучшению чувствительности к инсулину. Важно отметить,

что снижение инсулинорезистентности значимо коррелировало с уменьшением массы жировой ткани ($r=-0,83$, $p=0,0026$) (Rosenfalck A., 2002). Kelley D. и соавт. продемонстрировали снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1,5%, СЖК - на 174 ммоль/л при потере 12% исходной массы тела (Kelley D., 2002). Кроме того, коррекция массы тела приводит к снижению заболеваемости СД 2-го типа. В исследовании 1067 пациентов снижение массы тела на 5-7% уменьшало риск развития СД 2-го типа на 90% (Hamman R.F., 2006). Таким образом, коррекция массы тела обладает патогенетическим действием, воздействуя на липотоксичность, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, тем самым предотвращая прогрессирование СД 2-го типа (рис. 2.7). Однако привычное пищевое поведение в большинстве случаев не позволяет пациентам длительно и успешно поддерживать массу тела. Примерно 90% пациентов набирают вес обратно (Аметов А.С., 2012).

Учитывая важность снижения массы тела в достижении метаболического контроля и ограниченную эффективность диетотерапии, возрастает интерес к другим методам лечения ожирения - медикаментозному и хирургическому. Последний способ в настоящее время не получил широкого распространения на территории РФ. Кроме того, он показан в первую очередь пациентам с морбидным ожирением, тогда как риск развития нарушений углеводного обмена возрастает, начиная с избыточной массы тела. Таким образом, возможности фармакологических препаратов представляют большой интерес у пациентов с СД 2-го типа.

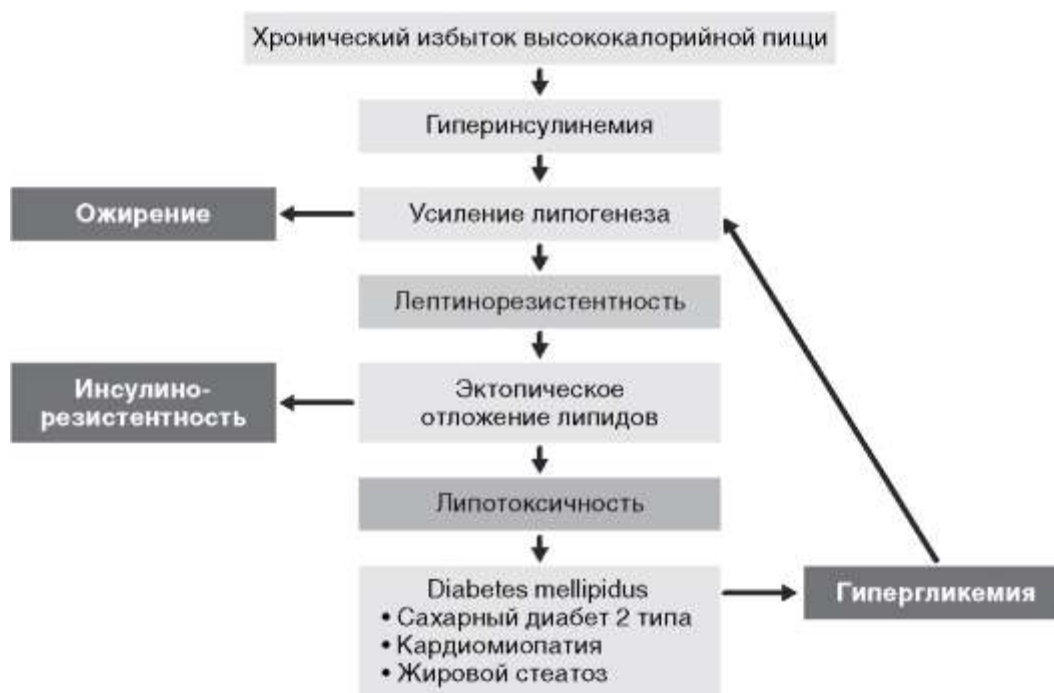


Рис. 2.7. Липотоксичность - центральное звено патогенеза нарушений метаболизма

У большинства пациентов с СД 2-го типа и ожирением механизм липотоксичности включается уже с ранних этапов развития заболевания и играет важную роль в патогенезе, что подтверждает возможность использования термина «*diabetes mellipidus*». Кроме того, высокий уровень СЖК сопровождается нарушением метаболизма миокарда, что проявляется увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2-го типа. Многофакторный патогенез СД 2-го типа требует дальнейшего изучения, что позволит модифицировать подходы к терапии и, вероятно, предотвратить осуществление эпидемиологических прогнозов.

ИССЛЕДОВАНИЕ № 1

С июня 2012 г. по декабрь 2013 г. на кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава проводилось исследование, посвященное изучению роли липотоксичности и глюкозотоксичности у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа. Целью данного исследования стало определение роли механизмов глюкозо- и липотоксичности и возможности их коррекции на ранних стадиях заболевания, когда вероятность приостановить и, возможно, повернуть «вспять» неуклонно нарастающий каскад патогенетических событий СД 2-го типа наиболее велика.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты, включенные в исследование, имели длительность СД не более 6 мес, возраст от 18 до 65 лет, ИМТ >30, ОТ более 90 см. Распределение пациентов на 2 группы по 40 человек проводилось методом рандомизации. Комплекс обследования проводился на старте и через 24 нед терапии и включал следующие методы: физикальный осмотр с расчетом ИМТ, определением ОТ и окружности бедер (ОБ), общеклинические [электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, клинический анализ крови, общий анализ мочи], биохимический анализ крови с определением липидного профиля, HbA_{1c} (дополнительно через 12 нед) (аппарат ADVIA 2400 с использованием оригинальных коммерческих наборов производства «Siemens Healthcare Diagnostics Inc.», США), гликемия натощак и через 2 ч после еды (на каждом приеме глюкозооксидазным методом на полуавтоматическом анализаторе глюкозы АГКМ-01), уровень иммунореактивного инсулина (на иммунохимическом анализаторе «Architect i2000 sr» с использованием оригинальных коммерческих наборов производства «Abbot», США), опросник SF-36. Для выявления механизма липотоксичности использовалось определение уровня СЖК в сыворотке крови методом газовой хроматографии на аппарате «Agilent 7890a», реагент «Sigma Aldrich» (США), а также их спектра, на аналитическом газовом хроматографе «Varian 3900» («Varian», США). Для оценки висцерального ожирения использовалась двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с программой оценки состава тела («GE Lunar Prodigy DXA», США). В основной группе проводилось лечение метформин и сибутрамин, в группе сравнения пациенты получали только метформин. У пациентов, получавших метформин на момент вступления в исследование, доза препарата не менялась. Впервые выявленным пациентам рекомендовалась начальная доза 500 мг в течение 7 дней с последующим увеличением до 1000 мг в сутки. Титрация сибутрамина проводилась в соответствии с инструкцией. Всем пациентам рекомендовалась диетотерапия с ограничением калорийности. Длительность терапии составила 24 нед.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов составил 51,8±8,44 года, 28% были мужчинами, 72% женщинами. На старте исследования пациенты характеризовались неудовлетворительным гликемическим контролем [в основной группе HbA_{1c} составил 6,95% (5,9-8,8), гликемия натощак - 7,25 ммоль/л (5,5-11), постпрандиальная гликемия - 9,2 (7,4-14,4)], инсулинорезистентностью, по данным индекса HOMA-IR, - 5,05 (0,76-17,9), проатерогенным липидным профилем (повышение уровня общего ХС, ЛПНП и ТГ). Общий уровень СЖК не превышал референсных значений, принятых в РФ. Однако, по данным спектра жирных кислот, выявлено повышение концентрации пальмитиновой кислоты по сравнению со здоровыми людьми (548-604 мкг/мл): в основной группе 826 мкг/мл (471-1463), в группе сравнения 741 мкг/мл (555-2409) (p < 0,05) (рис. 2.8). Уровень ненасыщенных жирных кислот не отличался от здоровых людей.

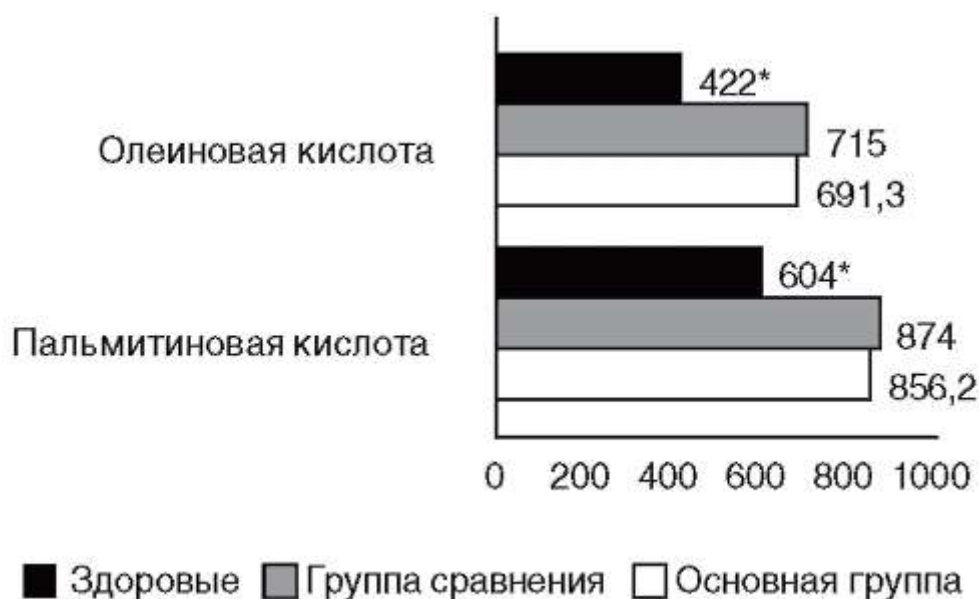


Рис. 2.8. Спектр насыщенных жирных кислот у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа по сравнению со здоровыми людьми (* $p < 0,05$)

По антропометрическим данным, полученным при физикальном осмотре, для пациентов в дебюте СД 2-го типа характерен висцеральный тип ожирения. Масса жировой ткани и ее локализация определялась с помощью программы оценки состава тела. Было выявлено повышенное содержание жировой ткани у пациентов, включенных в исследование: масса жировой ткани составила 39,7 (27,8-59,8) кг в основной группе и 42,5 (26,7-59,3) кг в группе сравнения, 43,7 и 45,9% соответственно, у здоровых людей данная величина не превышает 25%. Жировая ткань локализовалась преимущественно в области туловища: в основной группе 45,3% (37-53,4) и в группе сравнения 46,5% (37,8-56). Расчет индекса андроида/гиноида жира подтвердил висцеральный тип распределения жировой ткани: в основной группе он составил 1,19 (0,83-1,88), в группе сравнения 1,11 (0,92-1,88). Оценка параметров физического и психического компонентов здоровья, по данным опросника SF-36, продемонстрировала достоверное снижение у пациентов в дебюте СД 2-го типа по сравнению со здоровыми людьми.

Таким образом, для пациентов с небольшой длительностью СД 2-го типа характерны не только инсулинорезистентность и висцеральное ожирение, но также глюкозотоксичность, липотоксичность и снижение качества жизни.

Терапевтические мероприятия, примененные в основной группе, были направлены на коррекцию массы висцеральной жировой ткани, липотоксичности и глюкозотоксичности. Средняя доза метформина составила 1261,6±489,3 мг, сибутрамина 11,6±2,38 мг в сутки. Через 24 нед терапии в основной группе наблюдалось достоверное снижение массы тела на 11% от исходной. Кроме того, улучшились показатели работы сердечно-сосудистой системы: систолическое артериальное давление снизилось с 130 (120-145) мм рт.ст. до 120 (80-138) мм рт.ст., диастолическое артериальное давление - с 80 (75-92) мм рт.ст. до 75 (62-80) мм рт.ст., частота сердечных сокращений с 68 (60-78) уд. в мин до 64 (60-68) уд. в мин ($p < 0,05$). Параметры гликемического контроля достигли целевых значений: HbA_{1c} - 6,4% (5,5-8,3), гликемия натощак - 6,35 ммоль/л (5,4-9,7), 7,05 ммоль/л (5,4-9,1) ($p < 0,05$). Липидный профиль пациентов улучшился за счет повышения уровня ЛПВП на 10,6% от исходного ($p < 0,05$). Уровень СЖК достоверно снизился на 21%. При корреляционном анализе выявлена положительная взаимосвязь уровня СЖК и HbA_{1c} ($r=0,49$ соответственно) ($p < 0,05$), что демонстрирует роль данного маркера в достижении гликемического контроля и синергичное действие механизмов глюкозо- и липотоксичности.

В спектре жирных кислот были выявлены следующие изменения: уровень пальмитиновой кислоты снизился с 826 мкг/мл (471-1463) до 674,6 мкг/мл (294-1278), докозагексаеновой кислот - от 87 мкг/ мл (33-160) до 81 мкг/мл (47-102) ($p < 0,05$). Снижение уровня пальмитиновой кислоты положительно коррелировало с динамикой массы тела ($r=0,5, p=0,01$), отношением «талия/бедра» ($r=0,5, p=0,012$), массой жировой ткани в туловище ($r=0,47, p=0,01$), уровнем ТГ ($r=0,5, p=0,019$). Данные статистические взаимосвязи отражают важность коррекции висцерального ожирения в снижении уровня в первую очередь токсичной пальмитиновой кислоты. Таким образом, общий уровень СЖК, вероятно, стоит расценивать как интегральный показатель, который, однако, может не отражать «полной картины», и для лучшего понимания патогенетических механизмов, вовлеченных в развитие СД 2-го типа, необходимо определять состав жирных кислот.

Антропометрические параметры пациентов основной группы улучшились: объем талии снизился на 8,3 см, масса жировой ткани - на 4,1 кг (10% от исходной), масса жировой ткани в области туловища - на 2,6 кг (11,9% от исходной) ($p < 0,05$). Индекс андроида/гиноида жира имел тенденцию к снижению (на 0,09), однако достоверных значений не достиг. Изменение параметров качества жизни в основной группе на фоне проводимой терапии характеризовалось улучшением физического компонента с 44,7 (22,7-56,3) до 47,1 (22,8-58,4).

В группе сравнения достоверно снизился только уровень постпрандиальной гликемии на 1 ммоль/л ($p < 0,05$). При сравнении двух групп выявлены достоверно более низкие параметры гликемического контроля в основной группе: HbA_{1c} на 0,34%, постпрандиальная гликемия на 0,81 ммоль/л ($p < 0,05$). Гликемия натощак достоверно не отличалась, вероятно, в связи с применением сходных доз метформина в обеих группах. Также в основной группе наблюдались лучшие показатели артериального давления, частоты сердечных сокращений, общей массы жировой ткани и в области туловища, общего ХС, ЛПНП и пальмитиновой кислоты ($p < 0,05$). Параметры инсулинорезистентности достоверно не менялись в основной группе и не отличались при сравнении с группой на метформине через 24 нед исследования. Данный факт, вероятно, связан с наличием пациентов, которые уже принимали метформин на момент вступления в исследование, а также невысокими дозами препарата. Статистически значимых корреляций показателей висцерального ожирения и инсулинорезистентности с параметрами гликемического контроля выявлено не было.

При оценке роли исследуемой терапии в достигнутых метаболических преимуществах была выявлена отрицательная корреляция метформина с общим содержанием жира (%), $r=-0,4, p=0,04$) и массой жировой ткани в области туловища (%), $r=-0,4, p=0,02$), что, вероятно, отражает прямое влияние препарата на жировую ткань. Корреляционных взаимосвязей сибутрамина с исследуемыми параметрами выявлено не было, что характеризует его как препарат без прямых метаболических эффектов. Однако он позволил пациентам в дебюте заболевания быстрее адаптироваться к новому питанию и значительно снизить массу тела, что привело к достижению метаболических преимуществ в основной группе.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациенту К. 52 лет (водитель) в январе 2013 г. при случайном обследовании установлен диагноз СД 2-го типа. При обследовании выявлены следующие показатели углеводного обмена: HbA_{1c} - 7,2% (целевой уровень - 6,5%), глюкоза натощак - 7,3 ммоль/л, постпрандиальная гликемия - 9,2 ммоль/л, инсулин - 26 мкЕд/мл, индекс НОМА-IR-8,4. В течение 10 лет прогрессивно набирал вес, что связывал с малоподвижным образом жизни. На момент вступления в исследования ИМТ составил 38,3 (рост - 172 см, масса тела - 113 кг), ОТ - 130, отношение ОТ/ОБ 1,12. По данным денситометрии, масса

жировой ткани 40,4 кг (40%), масса жировой ткани в туловище - 21,4 кг (52%), индекс андроидного/гиноидного жира - 1,2. Уровень СЖК составил 0,68 мг/экв/л, уровень пальмитиновой кислоты - 1205 мкг/мл. В липидном профиле отмечено повышение уровня ЛПНП - 4,7 ммоль/л, ТГ - 3,2 ммоль/л. По данным опросника SF-36, выявлены невысокие показатели физического (48,7 балла) и психического компонентов (47,5 балла). Сердечно-сосудистых заболеваний, урологической патологии, глаукомы в анамнезе не было. Для достижения гликемического контроля рекомендован прием метформина с начальной дозы 500 мг в сутки с последующим повышением до 1000 мг/сут. Пациенту разъяснены принципы рационального питания, рекомендовано снизить калорийность рациона. В связи с выраженным висцеральным ожирением назначен сибутрамин в дозе 10 мг. Через 1 мес доза была увеличена до 15 мг в связи с отсутствием достаточного снижения массы тела (1 кг за месяц). Среди побочных эффектов пациент отметил сухость во рту, которая прошла самостоятельно через 1 мес от начала лечения. Через 6 мес терапии масса тела снизилась на 12 кг (в среднем 2 кг в месяц). Достигнут контроль углеводного обмена (HbA_{1c} - 5,9%, глюкоза натощак - 5,3 ммоль/л, постпрандиальная гликемия - 6,5 ммоль/л), и снизились параметры инсулинорезистентности (инсулин - 16 мкЕд/мл, индекс НОМА-IR-3,76). Масса жировой ткани снизилась на 3,7 кг, в области туловища - на 2,4 кг, индекс андроидного/гиноидного жира на 0,2. Маркеры липотоксичности также улучшились: СЖК на 0,2 мг/экв/л, пальмитиновая кислота - на 508 мкг/мл. Пациент отметил значительное улучшение физического и психического состояния (по данным опросника SF-36, физический компонент увеличился до 57 баллов, психический компонент - до 54 баллов). Данный пациент представляет собой характерного жителя мегаполиса. Несмотря на трудоспособный возраст, он имеет ряд метаболических проблем, которые отражаются на качестве жизни и составляют «фундамент» для будущих сердечно-сосудистых событий. Своевременная коррекция нарушения углеводного обмена, висцерального ожирения, липотоксичности и инсулинорезистентности сформируют основу для долгосрочного метаболического контроля.

ИССЛЕДОВАНИЕ № 2

Второе исследование, на которое мы хотим обратить внимание, проводилось с 2011 по 2013 г. на кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава и было посвящено изучению роли липотоксичности и глюкозотоксичности у пациентов с более длительным течением СД 2-го типа. Целью данного исследования стало повышение эффективности управления гликемического контроля у больных СД 2-го типа и ожирением (Аметов А.С.)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало 77 пациентов с СД 2-го типа в возрасте 25-65 лет, с ИМТ >30, на сахароснижающей терапии. Дизайн исследования включал последовательные 2 этапа. На первом этапе исследования после проведения клинико-инструментального и лабораторного обследования пациентам был назначен редуксин[®] в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами в соответствии с инструкциями их применения. На 2-м этапе исследования через 6 мес врачебного наблюдения больные повторно проходили контрольное обследование в том же объеме, что и на первом этапе. На этом этапе анализировали эффективность проведенной терапии. На 1-м этапе были сформированы 3 клинические группы больных в зависимости от степени ожирения. 1-ю группу составили 36 больных (46,7%) с ожирением I степени (ИМТ 30-34,9 кг/м²), 2-я группа включала 30 больных (38,5%) с ожирением II ст. (ИМТ 35-39,9 кг/м²) и 3-я группа включала 11 больных с ожирением III степени (ИМТ >35 кг/м²). Больные проходили плановое амбулаторное обследование в г. Москве.

Методы обследования включали в себя: сбор анамнеза, измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, ОТ, ОБ и их соотношения). Расчет ИМТ производился по формуле: масса тела (кг)/ рост (м²). Степень ожирения оценивали по критериям ВОЗ (1997). Для изучения липидного обмена определяли концентрации в плазме крови лептина, СЖК, общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП. Для изучения углеводного обмена в плазме венозной крови измеряли концентрацию глюкозы и иммунореактивного инсулина натощак. Инсулинорезистентность и функциональная активность β-клеток поджелудочной железы оценивались с использованием индексов НОМА IR и НОМА-FB. Расчет проводился по следующим формулам:

НОМА-IR = инсулин сыворотки натощак (мкЕД/мл) × глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/22,5;

НОМА-FB = (20 × иммунореактивный инсулин (мкЕД/мл)) / (гликемия натощак (ммоль/л) - 3,5).

Оценивались также количество и характер распределения жировой ткани методом двухэнергетической денситометрии (аппарат фирмы «Лунар», США), позволяющим определить в абсолютных и относительных величинах массу жировой ткани в различных областях тела. Оценка прилагаемых результатов проводилась согласно прилагаемой инструкции в сравнении с возрастными нормами.

Обработка полученных результатов проведена с использованием статистического пакета программ STATISTICA 6.0. методами непараметрической статистики. Количественные показатели описаны в терминах среднего значения и стандартной ошибки среднего (M±t). Для выявления взаимосвязей между различными параметрами проводили корреляционный анализ по Спирмену. Оценка достоверных межгрупповых различий осуществлялась с помощью теста Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Результаты считали значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Включенные в исследование больные получали следующую гипогликемическую терапию: 64% (45 чел.) - монотерапию (метформин), 33% (23 чел.) - комбинированную терапию (метформин + препараты СМ), и 3% (2 чел.) - комбинированную терапию [метформин + инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)]. ИМТ обследованных больных варьировал от 30 до 57 кг/м², составил в среднем 36,15±0,92 кг/м². ОТ у пациентов была достоверно увеличена и составила в среднем по группе 109,88±1,03 см, отношения ОТ/ОБ 0,95±0,07 (min - 0,86; max - 1,17; Me - 0,95), что свидетельствует об абдоминальном типе ожирения (табл. 2.1).

Исходно HbA_{1c} <7,0% был отмечен у 23 (31%) больных, HbA_{1c} >7,1% имел место у 53 (69%) больных (рис. 2.9).

Таблица 2.1

Основная клиническая характеристика групп

Показатели	Больные, n=77	Нормативные значения
Мужчины	15	-
Женщины	62	-
Возраст, лет	52,14±1,29	-
Длительность СД, лет	3,25±1,81	-

ИМТ, кг/м ²	36,15±0,92	18,5-25,9
ОТ у мужчин, см	110,00±1,15	<94
Индекс ОТ/ОБ у мужчин	1,0±0,08	<1,0
ОТ у женщин, см	109,85±1,01	<80
Индекс ОТ/ОБ у женщин	0,94±0,06	0,85
Количество жировой ткани тела, %	45,43±0,80	<30%
Количество жировой ткани туловища, %	47,02±0,65	<30%

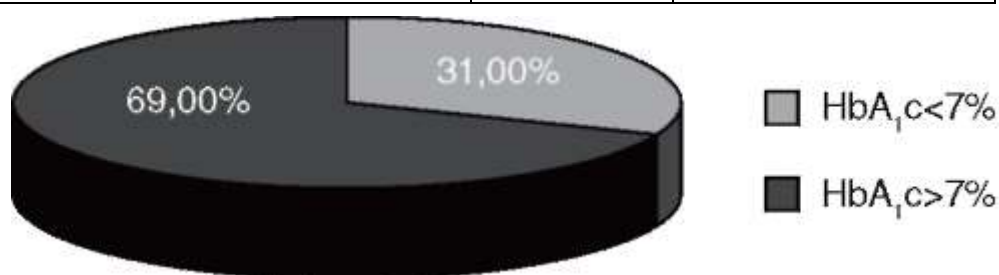


Рис. 2.9. Распределение больных в зависимости от компенсации углеводного обмена на момент включения в обследование

Кроме того, на стадии включения в исследование больные имели выраженные нарушения липидного обмена: повышение общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП. Дополнительные исследования гормона жировой ткани - лептина, его уровень в крови в среднем составил 45,86±3,80 нг/мл (min - 6,25; max - 100,0; Me - 45,86), что свидетельствовало о наличии гиперлептинемии у больных. Показатели жирового обмена отражены в табл. 2.2.

У обследованных больных было отмечено выраженное повышение ТГ в крови в среднем 2,93±1,39 ммоль/л (min - 0,80; max - 18,27; Me - 2,93), что в сочетании с абдоминальным ожирением отражает накопление «метаболически опасной» висцеральной жировой ткани с высокой липолитической активностью.

Проведение корреляционного анализа выявило взаимосвязь между маркерами липотоксичности и антропометрическими показателями, показателями углеводного и липидного обмена у пациентов СД 2-го типа и ожирением (n=77, табл. 2.3).

Таблица 2.2

Показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при обследовании

Показатели	Больные, n=77	Норма
Общий ХС, ммоль/л	5,71±0,55	<5,2 ммоль/л
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,45±0,46	<3,3
ТГ, ммоль/л	2,93±1,39	<1,7
СЖК, мгэкв/л	0,57±0,24	0,1-0,9
Лептин, нг/мл	45,86±3,80	3,6-11,09

Таблица 2.3

Результаты корреляционного анализа у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением (n=77)

Показатель	Лептин, нг/мл	СЖК, мг экв/л	ТГ, ммоль/л
ОТ, см	0,44**	0,20	0,24*
ОБ, см	0,44**	0,05	0,06
Количество жировой ткани тела, %	0,42**	0,18	0,06
Количество жировой ткани туловища, %	0,44**	0,14	0,01
СЖК, мг экв/л	0,26*	-	0,17
ТГ, ммоль/л	0,52**	0,14	-
Лептин, нг/мл	-	0,44*	0,52*

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; ** - $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

Результаты исследования показали достоверную положительную взаимосвязь между содержанием лептина в крови и антропометрическими показателями, а именно ОТ ($r_s=0,44$, $p < 0,0001$) и количеством жировой ткани тела ($r_s=0,44$, $p < 0,0001$) у обследованных больных (рис. 2.10, см. цв. вклейку).

Также положительная взаимосвязь отмечена между содержанием лептина и СЖК ($r_s=0,26$, $p < 0,05$) и ТГ в крови ($r_s=0,56$, $p < 0,0001$) (рис. 2.11, см. цв. вклейку).

Для изучения влияния массы тела на углеводный и липидный обмен все больные были разделены на 3 группы в зависимости от степени ожирения. Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика больных в зависимости от степени ожирения представлена в табл. 2.4.

Таблица 2.4

Клиничко-лабораторная характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от степени ожирения при обследовании

Параметры групп	1-я группа ИМТ 30-34,9 кг/м ²	2-я группа ИМТ 35-39,9 кг/м ²	3-я группа ИМТ>40 кг/м ²	P
Всего больных, абс. (%)	36 (100%)	30 (100%)	11 (100%)	-
Мужчины, абс. (%)	7 (19,4%)	7 (23,3%)	1 (9%)	-
Женщины, абс. (%)	29 (80,6%)	23 (76,7%)	10 (91%)	-
Средний возраст, годы	52,36±1,17	53,02±1,32	48,99±1,59	$p > 0,05$
Длительность СД 2-го типа, годы	3,31 ±1,67	2,03±1,42	6,36±1,82	$p > 0,05$
ОТ, см	104,6±0,70	112,83±0,8	119,09±1,40	$p < 0,001$

ОБ, см	110,17±0,96	117,53±0,9	128,18±1,49	<i>p</i> <0,001
Индекс ОТ/ОБ	0,96±0,07	0,96±0,08	0,93±0,04	<i>p</i> >0,05
Количество жировой ткани туловища, %	46,41 ±0,61	47,27±1,73	48,36±0,62	<i>p</i> >0,05
Количество жировой ткани тела, %	43,3±0,75	46,78±0,82	48,74±0,44	<i>p</i> <0,01
НОМА IR	5,22±2,58	4,82±1,27	6,93±3,46	<i>p</i> >0,05
НОМА FB	94,32±8,60	82,72±5,46	120,22±17,3	<i>p</i> >0,05
Инсулин, мкЕд/мл	15,90±3,90	15,0±2,18	21,21 ±6,63	<i>p</i> >0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	7,16±0,52	7,30±0,30	7,81±0,68	<i>p</i> >0,05
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	10,53±0,69	11,04±0,82	8,52±0,28	<i>p</i> <0,05
НbA1c, %	7,39±0,18	7,47±0,14	7,82±0,44	<i>p</i> >0,05
ТГ, ммоль/л	2,76±1,08	3,22±1,79	2,70±0,75	<i>p</i> >0,05
СЖК, мг экв/л	0,57±0,27	0,56±0,24	0,56±0,18	<i>p</i> >0,05
Лептин, нг/мл	39,32±3,48	47,27±3,56	63,45±4,22	<i>p</i> >0,05

Как видно из данных, представленных в табл. 2.1, наличие дислипидемии у пациентов с СД вне зависимости от степени ожирения. ОТ, ОБ, количество жировой ткани тела и постпрандиальная гликемия увеличиваются пропорционально ИМТ, по остальным параметрам группы достоверно не отличались.

В ходе нашего исследования пациенты с СД 2-го типа и ожирением различной степени выраженности в течение 24 нед принимали сибутрамин в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами.

Терапия сибутрамином в течение 24 нед сопровождалась достоверными изменениями морфометрических показателей: 19 больных (25%) имели избыточную массу тела, 32 (42%) больных - ожирение I степени, 15 (19%) больных - ожирение II степени и 11 (14%) больных - ожирение III степени (рис. 2.12).

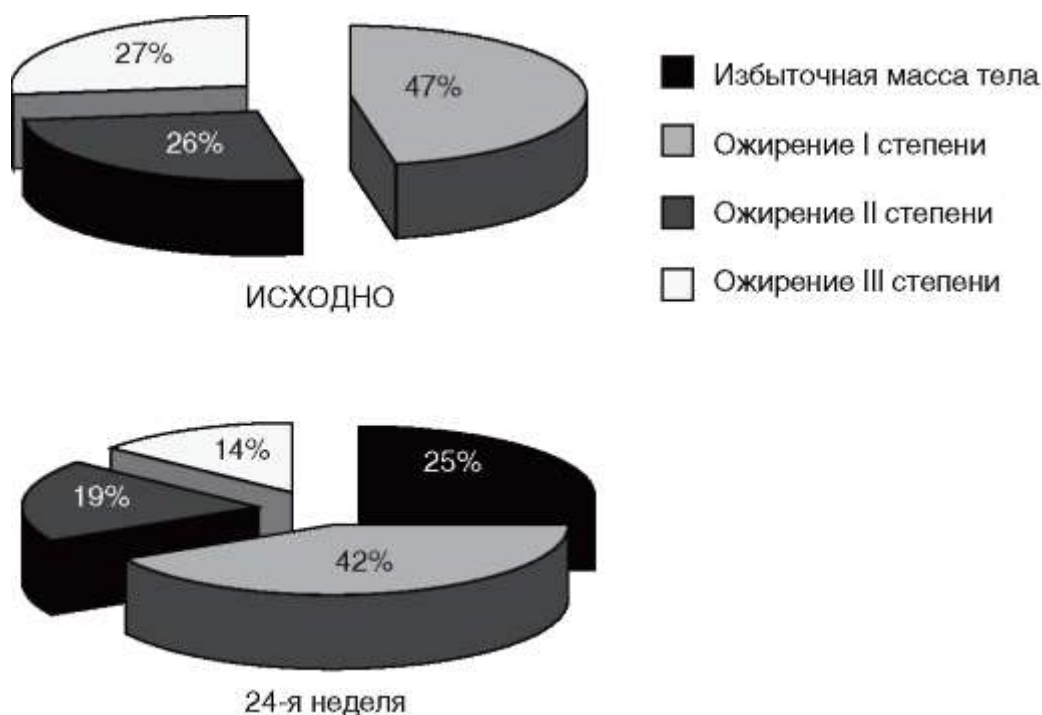


Рис. 2.12. Распределение больных в основной группе по степени ожирения исходно и после проведенного лечения

Масса тела больных с СД 2-го типа и ожирением через 24 нед лечения сибутрамином достоверно снизилась от $102,74 \pm 1,69$ кг до $95,3 \pm 1,57$ кг в 7,2% ($p < 0,05$) (см. рис. 2.11). Достоверное уменьшение ОТ от $109,88 \pm 1,03$ см до $105,39 \pm 0,82$, на 4% ($p < 0,05$), свидетельствовало о благоприятных изменениях в снижении количества абдоминального жира (рис. 2.13).

С помощью двухэнергетической денситометрии тела было подтверждено достоверное снижение массы именно жировой ткани (см. рис. 2.12). Исходно масса жировой ткани тела и туловища составила соответственно $45,64 \pm 0,80\%$, $47,02 \pm 0,65\%$. Через 24 нед лечения содержание жировой ткани тела достоверно снизилось в среднем на 7,1% и составило $42,37 \pm 0,85\%$ ($p < 0,001$), а туловища - на 3,2%, $43,73 \pm 0,69\%$ ($p < 0,0001$). Обращает внимание, что имелось достоверное снижение индекса жировой ткани талии и бедер на 7,2% от исходного уровня $1,14 \pm 0,16$ до $1,07 \pm 0,15$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о перераспределении жировой ткани в сторону снижения абдоминального количества жира (рис. 2.14).

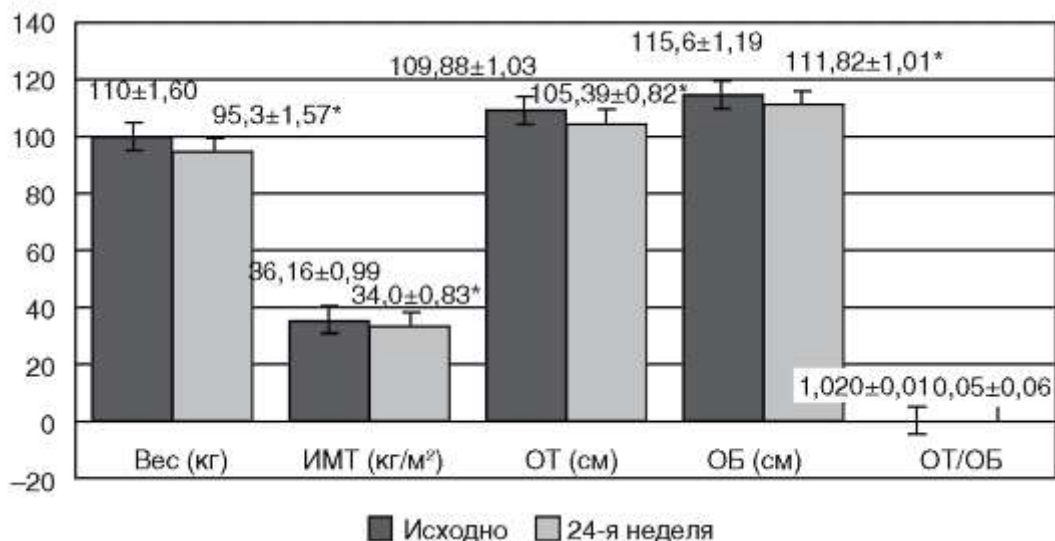


Рис. 2.13. Динамика морфометрических показателей у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением на фоне терапии редуksiном[®]: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; ** - $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными

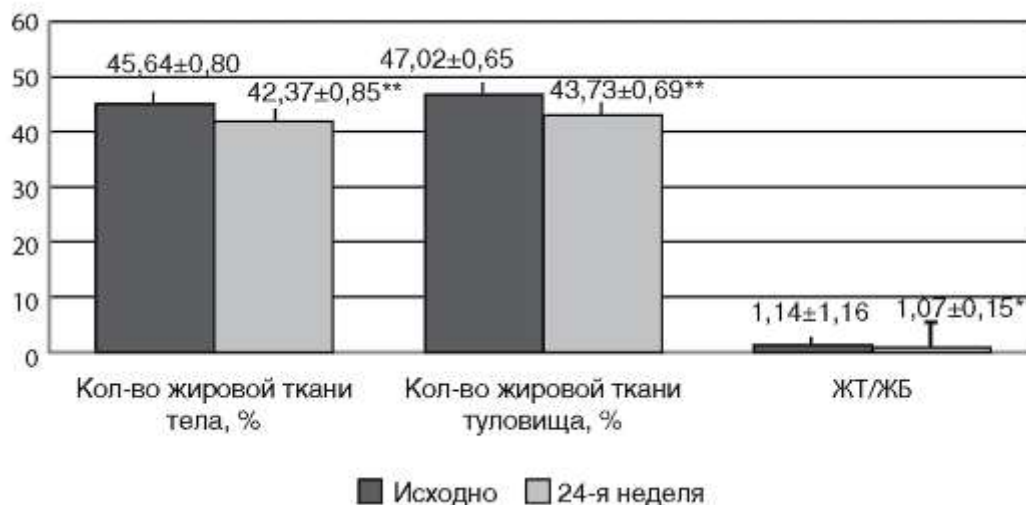


Рис. 2.14. Динамика жировой массы тела и туловища при двухэнергетической денситометрии через 24 нед терапии сибутрамином по сравнению с исходным уровнем у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; ** - $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными

В результате лечебного воздействия достоверно снизился уровень СЖК с $0,54 \pm 0,28$ мгэкв/л до $0,43 \pm 0,25$ мгэкв/л, на 20,3% ($p < 0,001$) и уровень ТГ в крови с $2,69 \pm 1,47$ ммоль/л до $1,93 \pm 0,65$ ммоль/л, на 28,2% ($p < 0,05$). Гормональную функцию жировой ткани, регулирующую липидный обмен в организме, характеризовали по содержанию в крови лептина. Отмечалось статистически значимое снижение содержания в сыворотке крови лептина. Исходно у больных уровень лептина составил $45,86 \pm 3,8$ нг/мл, через 24 нед лечения содержание в крови достоверно снизилось до $26,69 \pm 2,49$ нг/мл, на 71,8% ($p < 0,001$). Достоверных изменений ХС ЛПНП и общего ХС в динамике лечения не наблюдалось (табл. 4.6), снижение общего ХС крови носило характер тенденции и было незначительно - с $5,71 \pm 0,55$ ммоль/л до $5,26 \pm 0,43$ ммоль/л, на 8,5% ($p > 0,05$).

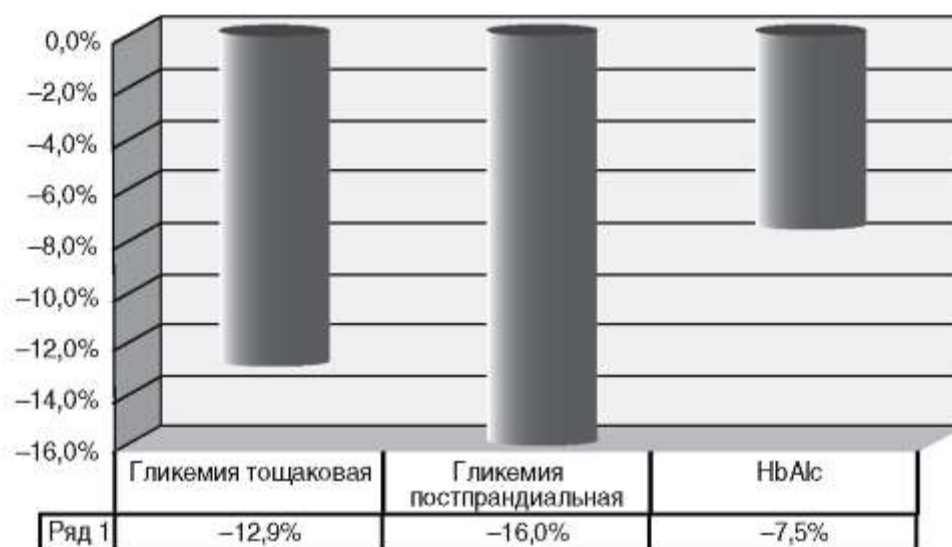


Рис. 2.15. Динамика показателей углеводного обмена через 24 нед терапии по сравнению с исходным уровнем у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением

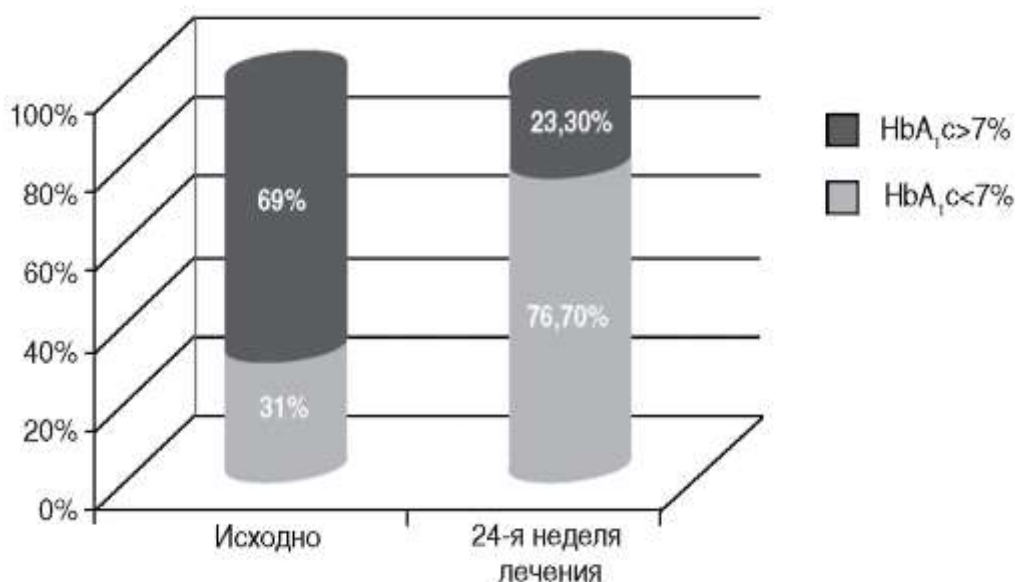


Рис. 2.16. Распределение больных в зависимости от HbA_{1c} исходно и через 24 нед снижения массы тела

Таким образом, прием сибутрамина у больных СД 2-го типа и ожирением в течение 24 нед сопровождался благоприятными изменениями параметров углеводного обмена - достоверно снижались уровни глюкозы крови натощак, постпрандиальной глюкозы и HbA_{1c}. Улучшение параметров углеводного обмена сопровождалось улучшением чувствительности β -клеток поджелудочной железы (Аметов А.С., Абдулкадирова Ф.Р., Медицинский совет, 2013).

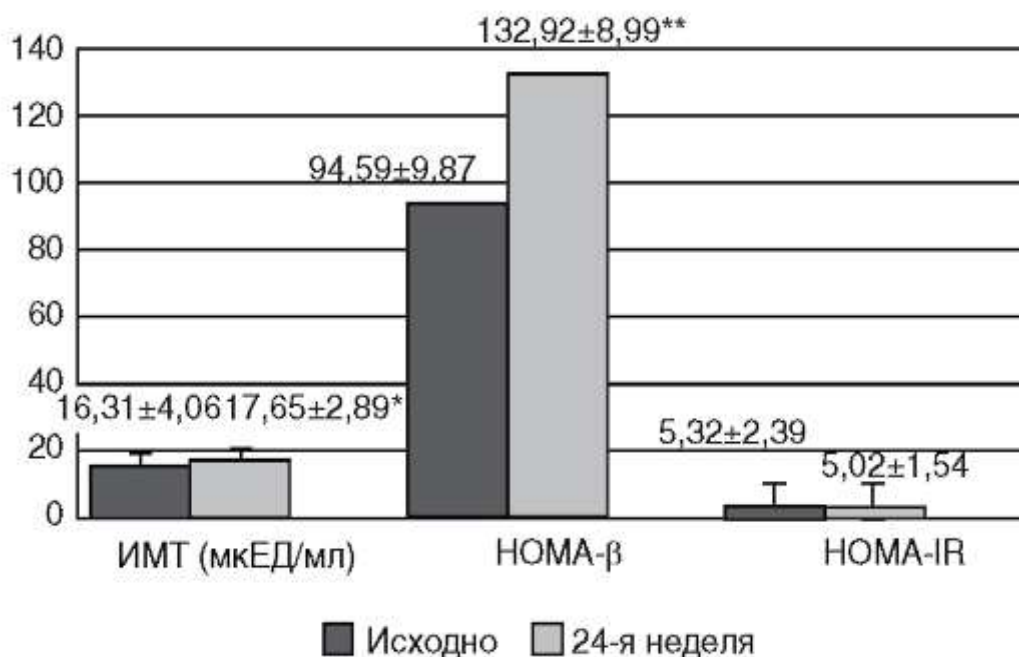


Рис. 2.17. Динамика показателей содержания в крови тощакового инсулина, индексов (НОМА-β) и (НОМА-IR) на фоне снижения массы тела: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; ** - $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная 54 лет, страдает СД 2-го типа в течение 2 лет, ИМТ 39,6 кг/м². Постоянно получает метформин и гликлазид (диабетон[®]). Пример изображения при денситометрии представлен на рис. 2.18. По результатам первичного обследования наблюдались существенные отклонения от нормы конституциональных характеристик тела, декомпенсация углеводного обмена, выраженное повышение уровня лептина, а также маркеров липотоксичности.

В дополнение к стандартным пероральным сахароснижающим препаратам пациентке был назначен редуксин[®] в дозе 10 мг в сутки. В результате применения указанной схемы лечения в течение 6 мес наблюдалась отчетливая положительная динамика в отношении всех упомянутых параметров: коррекция конституциональных характеристик тела привела к снижению выраженности ожирения со II степени до I; удалось добиться нормализации уровня СЖК и существенного снижения уровня ТГ и лептина, а также улучшения углеводного обмена (табл. 2.5).

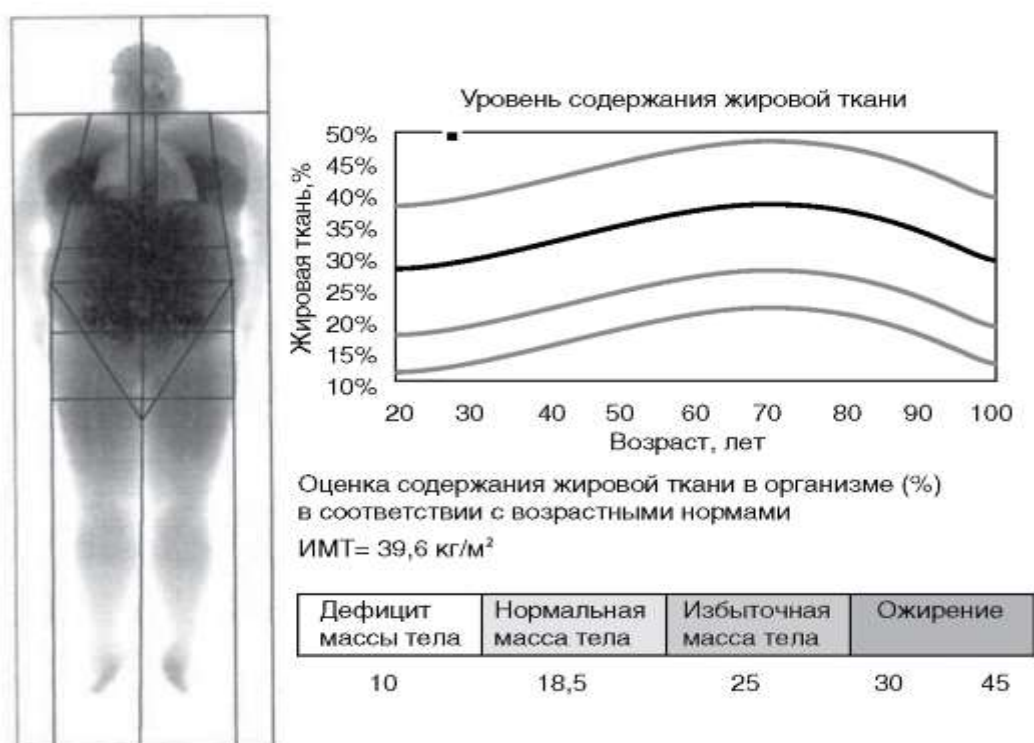


Рис. 2.18. Пример. Оценка композиционного состава тела методом двухэнергетической денситометрии

Таблица 2.5

Динамика показателей клинико-лабораторного обследования больной до и через 24 нед лечения

Дата исследования	Возраст, годы	Масса, г	ИМТ, кг/м ²	Жировая ткань тела, %	Жировая ткань туловища, %	Гликемия натощак, ммоль/л	НbA1с %	ТГ, ммоль/л	Лептин, нг/мл	СЖК, мгЭкв/л
17.08.2012	54	99,8	39,6	49,2	52,7	8,3	7,9	2,45	72,84	0,93
12.02.2013		82,8	34,8	44,0	47,3	7,5	7,2	2,1	23,80	0,43

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные, касающиеся углеводного и липидного обмена, несомненно, патогенетически связаны между собой. На сегодняшний день уже доказан тот факт, что персистирующее повышение концентрации СЖК является фактором риска развития инсулинорезистентности и СД 2-го типа. В исследованиях, основанных на экспериментальном увеличении концентрации СЖК до уровня, характерного для больных СД 2-го типа, происходило появление тяжелой инсулинорезистентности в мышечной ткани и печени, подавление секреции инсулина (Roden M. et al., 1996). Повышение уровня СЖК также нарушает окисление глюкозы, синтез гликогена, снижает транспорт и фосфорилирование глюкозы. Инфузия липидов, повышающая уровень СЖК, у здоровых добровольцев вызывала дозозависимое торможение фосфорилирования инсулинового рецептора и IRS-1 по остаткам тирозина, снижение активности PI-киназы (Belfort R. et al., 2005). Предполагается, что СЖК могут оказывать такое действие за счет индукции митохондриальной бета-оксидации, которая приводит к образованию большого количества аденозинтрифосфата. Подтверждением данного предположения является тот факт, что активация митохондриальной бета-оксидации приводит к появлению инсулинорезистентности, а подавление бета-оксидации при помощи фармакологических препаратов предотвращает инсулинорезистентность (Pagel-Langenickel I. et al., 2010; Muoio D.M., 2010).

Кроме того, наше исследование продемонстрировало наличие дислипидемии у пациентов с СД вне зависимости от степени ожирения. Последние работы в данной области показали, что повышение уровня СЖК часто ассоциировано с гиперлипидемией, которая также является фактором риска инсулинорезистентности. Гиперлипидемия включает в себя повышение концентрации ХС и ТГ в плазме крови. Помимо всего прочего, перечисленные показатели липидного обмена в норме регулируются инсулином. При возникновении инсулинорезистентности происходит повышение уровня указанных параметров в крови, так как инсулин стимулирует захват СЖК печенью и ТГ адипоцитами. При потере жировой ткани чувствительности к инсулину уровень ТГ и СЖК в крови повышается. Таким образом, формируется порочный круг, в котором ожирение и инсулинорезистентность являются взаимосвязанными факторами, определяющими прогрессирование друг друга.

В обоих исследованиях комплекс терапевтических мероприятий, включавший диетотерапию, метформин и сибутрамин, позволил добиться ряда метаболических преимуществ. Достигнут гликемический контроль, тем самым устранены токсичные эффекты гипергликемии. Кроме того, улучшение HbA1c было взаимосвязано со снижением уровня СЖК, а не маркерами инсулинорезистентности и висцерального ожирения, что подчеркивает важность липотоксичности в нарушении углеводного обмена. Выявлена принципиальная важность состава жирных кислот. В то время как их общий уровень может оставаться нормальным, в спектре наблюдается дисбаланс с избытком токсичной пальмитиновой кислоты. Снижение количества НЖК, преимущественно пальмитиновой, на фоне уменьшения массы висцеральной жировой ткани является основой коррекции механизма липотоксичности. Кроме того, на фоне проводимой терапии улучшились параметры сердечно-сосудистой деятельности и липидного профиля. Достигнутые метаболические преимущества сопровождались повышением качества жизни за счет физического компонента здоровья.

Таким образом, одномоментное воздействие на липотоксичность, глюкозотоксичность, дислипидемию и висцеральное ожирение характерные для пациентов как в дебюте, так и с длительным течением СД 2-го типа, позволяет корректировать метаболические нарушения и достигать долгосрочных результатов в управлении неинфекционной «эпидемией» *diabetes mellipidus*.

Список литературы

1. Аметов А.С., Черникова Н.А., Абдулкадирова Ф.Р. и др. Роль липотоксичности в достижении гликемического контроля у больных СД 2-го типа и ожирением // Мед. совет. - 2013. - № 6. - С. 84-91.
2. Belfort R., Mandarino L., Kashyap S. et al. Dose response effect of elevated plasma FFA on insulin signaling // Diabetes - 2005. - Vol. 54. - P. 1640-1648.
3. Александров А.А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии // Consilium Medicum. - 2004. - Т. 5, № 9. - С. 509-513.
4. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. - МИА, 2012. - 544 с.
5. Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения. - ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1032 с.
6. Аметов А.С. Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения // Рус. мед. журн. - 2003. - Т. 11, № 27. - С. 1477-1480.
7. Аметов А.С., Тертычная Е.А. Управление липотоксичностью в дебюте сахарного диабета 2-го типа // Фарматека. - 2013 - № 16. - С. 72-77.
8. Биохимия: Учеб. для вузов / Под ред. Е.С. Северина. - М., 2003. - 779 с.
9. Кайдашев И.П. NfKB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза // Междунар. эндокрин. журн. - 2011. - № 3. - С. 37-48.
10. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. - М.: Медицина, 1984. - 269 с.
11. Тумов В.Н. Клиническая биохимия липидов жирных кислот, липидов и липопротеинов. - М.: Триада, 2008. - 272 с.
12. Adeghate E., Schatiner P., Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 2006. - Vol. 1084, N 1. - P. 1-29.
13. Alon Gitig, Kalpana Reddy. Contribution of elevated free fatty acid levels to the lack of glucose effectiveness in type 2 diabetes // Diabetes. - 2003. - Vol. 52, N 11. - P. 2748-2752.
14. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. - 2011. - Vol. 18. - P. 139-143.
15. Boden G. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol. 283. - P. 12-19.
16. Boden G., Shulman G.I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction // Eur. J. Clin. Invest. - 2002 - Vol. 32, suppl. 3. - P. 14-23.
17. Bogardus C., Lillioja S.B., Howard V. et al. Relationships between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentration in nondiabetic and noninsulin-dependent diabetic subjects // J. Clin. Invest. 1984 Oct. - Vol. 74. - P. 1238-1246.
18. Campos G., Fernandez V., Fernandez E. et al. Association of free fatty acids with the insulin-resistant state but not with central obesity in individuals from Venezuela // Invest. Clin. - 2010. - Vol. 51. - P. 115-126.
19. Snop M., Hannaert J.C., Hoorens A. et al. Inverse relationship between cytotoxicity of free fatty acids in pancreatic islet cells and cellular triglyceride accumulation // Diabetes. - 2001. - Vol. 50. - P. 1771-1777.

20. *Cusi K., Kashyap S., Gastaldelli A. et al.* Effect on insulin secretion and insulin action of a 48-h reduction of plasma free fatty acids with acipimox in nondiabetic subjects genetically predisposed to type 2 diabetes // *Am. J. Physiol. Metab.* - 2007. - Vol. 292. - P. E1775-E178.
21. *Das U.N.* Essential fatty acids in health and disease // *J Assoc. Physicians India.* - 1999. - Vol. 47. - P. 906-911.
22. *Deng Chen Yuan.* Effects of free fatty acids on insulin secretion and expression of sulfonylurea receptor 1 (SUR1) gene in rat pancreatic P cells // *Chin. J. Diabetes.* - 2006. - Vol. 14. - P. 02.
23. *Ebbert J.O., Jensen M.D.* Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia// *Nutrients.* - 2013. - Vol. 5. - P. 498-508.
24. *Egan B.M., Lu G., Greene E.L.* Vascular effects of non-esterified fatty acids: implications for the cardiovascular risk factor cluster // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* - 1999. - Vol. 60. - P. 411-420.
25. *Felber J.P.* Significance of the Randle-Mechanism in the etiology of diabetes type II // *Horm. Metab. Res. Suppl.* - 1990. - Vol. 22. - P. 11-17.
26. *Flachs P., Mohamed-Ali V., Horakova O. et al.* Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet // *Diabetologia.* - 2006. - Vol. 49. - P. 394-397.
27. *Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E. et al.* Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans // *Diabetes.* - 2007. Vol. 56. - P. 1010-1013.
28. *Gonzalez-Manchon C., Martin-Requero A., Ayuso M.S., Parrilla R.* Role of endogenous fatty acids in the control of hepatic gluconeogenesis // *Arch. Biochem. Biophys.* - 1992. - Vol. 292, N 1. - P. 95-101.
29. *Guo Z., Hensrud D.D., Johnson C.M., Jensen M.D.* Regional postprandial fatty acid metabolism in different obesity phenotypes // *Diabetes.* - 1999. - Vol. 48. - P. 1586-1592.
30. *Hajer G.R., van Haeflten T.W., Visseren F.L.* Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and vascular diseases // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29. - P. 2959-2971.
31. *Hamman R.F., Wing R.R., Edelstein S. et al.* Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes // *Diabetes Care.* - 2006. - Vol. 29. - P. 2102-2107.
32. *Horowitz J.F., Coppack S.W., Paramore D. et al.* Effect of short-term fasting on lipid kinetics in lean and obese women // *Am. J. Physiol.* - 1999. - Vol. 276. - P. E278-E284.
32. *Itani S.I., Ruderman N.B., Schmieder F., Boden G.* Lipid-induced insulinresistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I κ B- β // *Diabetes.* - 2002. - Vol. 51. - P. 2005-2011.
33. *Kashyap S., Belfort R., Gastaldelli A. et al.* A Sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes // *Diabetes.* - 2003. - Vol. 52. - P. 2461-2474.
34. *Kelley D., Bray G., Klein S. et al.* Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial // *Diabetes Care.* - 2002. - Vol. 25, N 6. - P. 1033-1041.
35. *Kissebah A.H., Krakower G.R.* Regional adiposity and morbidity // *Physiol. Rev.* - 1994. - Vol. 74. - P. 761-811.
36. *Kleinfeld A.M. et al.* Increases in serum unbound free fatty acid levels following coronary angioplasty // *Am. J. Cardiol.* - 1996 - Vol. 1578, N 12. - P. 1350-1354.

37. *Korani M., Firoozrai M., Maleki J. et al.* Fatty acid composition of serum lipids in patients with type 2 diabetes // *Clin. Lab.* - 2012. - Vol. 58, N 11-12. - P. 1283-1291.
38. *Koro C.E., Bowlin S.J., Bourgeois N., Fedder D.O.* Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report // *Diabetes Care.* - 2004. - Vol. 27. - P. 17-20.
39. *Kurotani K., Sato M., Ejima Y. et al.* High levels of stearic acid, palmitoleic acid, and dihomo- γ -linolenic acid and low levels of linoleic acid in serum cholesterol ester are associated with high insulin resistance // *Nutr. Res.* - 2012. Vol. 32, N 9. - P. 669-675.
40. *Kusminski C.M., Shetty S., Orci L. et al.* Diabetes and apoptosis: lipotoxicity // *Apoptosis.* - 2009. - Vol. 14. - P. 1484-1495.
41. *Laybutt D.R., Preston A.M., Akerfeldt M.C. et al.* Endoplasmic reticulum stress contributes to β -cell apoptosis in type 2 diabetes // *Diabetologia.* - 2007. - Vol. 50. - P. 752-763.
42. *Malhi H., Gores G.J.* Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease // *Semin. Liver Dis.* - 2008. - Vol. 28, N 4. - P. 360-369.
43. *Miller M.R., Pereira R.I., Langefeld C.D. et al.* Levels of Free Fatty Acids (FFA) Are Associated with Insulin Resistance But Do Not Explain the Relationship between Adiposity and Insulin Resistance in Hispanic Americans: The IRAS Family Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2012. - Vol. 97. - P. 3285-3291.
44. *Motoshima H., Wu X., Sinha M.K. et al.* Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2002. - Vol. 87. - P. 5662-5667.
45. *Muoio D.M.* Intramuscular triacylglycerol and insulin resistance: guilty as charged or wrongly accused? // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2010. - Vol. 1801. - P. 281-288.
46. *Nakae J., Biggs 3rd W.H., Kitamura T. et al.* Regulation of insulin action and pancreatic β -cell function by mutated alleles of the gene encoding forkhead transcription factor Foxo1 // *Nat. Genet.* - 2002. - Vol. 32. - P. 245-253.
47. *Nielsen S., Guo Z., Albu J.B. et al.* Energy expenditure, sex, and endogenous fuel availability in humans // *J. Clin. Invest.* - 2003. - Vol. 111. - P. 981-988.
48. *Olofsson C.S., Collins S., Bengtsson M. et al.* Long-term exposure to glucose and lipids inhibits glucose-induced insulin secretion downstream of granule fusion with plasma membrane // *Diabetes.* - 2007. Vol. 56. - P. 1888-1897.
49. *Pagel-Langenickel I., Bao J., Pang L., Sack M.N.* The role of mitochondria in the pathophysiology of skeletal muscle insulin resistance // *Endocr. Rev.* - 2010. - Vol. 31. - P. 25-51.
50. *Pankow J.S., Duncan B.B., Schmidt M.I.* Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes // *Diabetes Care.* - 2004. - Vol. 27. - P. 77-82.
51. *Permana P.A., Menge C., Reaven P.D.* Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2006. - Vol. 341. - P. 507-514.
52. *Pilz S. et al.* Elevated plasma free fatty acids predict sudden cardiac death: a 6.85-year follow-up of 3315 patients after coronary angiography // *Eur. Heart J.* - 2007. - Vol. 28, N 22. - P. 2763-2769.
53. *Pirro M. et al.* Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study // *Atherosclerosis.* - 2002. - Vol. 160, N 2. - P. 377-378.

54. *Poitout V., Robertson P.* Glucolipototoxicity: fuel excess and P-cell dysfunction // *Endocr. Rev.* - 2008. - Vol. 29, N 3. P. 351-366.
55. *Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A.* The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus // *Lancet.* - 1963. - Vol. 1. - P. 785-789.
56. *Reaven G.M., Hollenbeck C., Jeng C.Y. et al.* Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM // *Diabetes.* - 1988. - Vol. 37. - P. 1020-1024.
57. *Roden M., Price T.B., Perseghin G. et al.* Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans // *J. Clin. Invest.* - 1996. - Vol. 97. - P. 2859-2865.
58. *Roden M.* How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle // *News Physiol. Sci.* - 2004. - Vol. 19. - P. 92-96.
59. *Roden M., Price T.B., Perseghin G. et al.* Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans // *J. Clin. Invest.* - 1996. - Vol. 97. - P. 2859-2865.
60. *Rosenfalck A., Hendel H., Rasmussen M. et al.* Minor long-term changes in weight have beneficial effects on insulin sensitivity and beta-cell function in obese subjects // *Diabetes Obes. Metab.* - 2002. - Vol. 4, N 1. - P. 19-28.
61. *Roust L.R., Jensen M.D.* Postprandial free fatty acid kinetics are abnormal in upper body obesity // *Diabetes.* - 1993. - Vol. 42. - P. 1567-1573.
62. *Saddik M., Gamble J., Witters L.A., Lopaschuk G.D.* Acetyl-CoA carboxylase regulation of fatty acid oxidation in the heart // *J. Biol. Chem.* - 1993. - Vol. 268. - P. 25836-25845.
63. *Santomauro A.T.M.G., Boden G., Silva M. et al.* Overnight lowering of free fatty acids with acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects // *Diabetes.* - 1999. - Vol. 48. - P. 1836-1841.
64. *Sniderman A.D.* Pathogenesis of fatty acid induced atherogenic dyslipoproteinemia // *Atherosclerosis.* - 2000. - Vol. 151. - P. 79-85.
65. *Stanley W.C., Lopaschuk G.D., McCormack J.G.* Regulation of substrate metabolism in the diabetic heart // *Cardiovasc. Res.* - 1997. - Vol. 33. - P. 243-257.
66. *Suganami T., Tanimoto-Koyama K., Nishida J. et al.* Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2007. - Vol. 27. - P. 84-91.
67. *Tanko L.B., Bruun J.M., Alexandersen P. et al.* Novel associations between bioavailable estradiol and adipokines in elderly women with different phenotypes of obesity: implications for atherogenesis // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. P. 2246-2252.
68. UKPDS Group. Glycaemic control with diet, sulfonylureas, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies // *JAMA* - 1999. - Vol. 281. - P. 2015-2012.
69. *Unger R.H.* Lipotoxic diseases // *Ann. Rev. Med.* - 2002. - Vol. 53. - P. 319-336.
70. *Weber G., Lea M.A., Stamm N.B.* Regulation of hepatic carbohydrate metabolism by FFA and acetyl-CoA: sequential feedback inhibition // *Lipids.* - 1968. - Vol. 4. - P. 5.
71. *Yli-Jama P., Meyer H.E., Hjerkin E.M. et al.* Serum nonesterified very longchain PUFA are associated with markers of endothelial dysfunction// *Atherosclerosis.* - 2002. - Vol. 164. - P. 275-281.

Глава 3. Ожирение и эректильная дисфункция

А.С. Аметов, М.В. Стельмах

Эпидемия ожирения находится на подъеме в течение последних четырех десятилетий и не проявляет никаких признаков ослабления. Среди взрослых людей в Европе избыточная масса тела и ожирение примерно в 80% случаев являются причинами СД 2-го типа, в 35% случаев - ИБС и в 55% - артериальной гипертензии [1]. Ежегодно упомянутые заболевания становятся причиной 1 млн смертей. Экономические последствия и затраты системы здравоохранения в связи с обсуждаемой проблемой весьма существенны. К тому же с ожирением часто ассоциированы и другие соматические заболевания, и психические расстройства: нарушение фертильности, остеоартроз, нарушение сна или апноэ во сне, социальные проблемы, связанные со стигматизацией. Сексуальная дисфункция тоже может быть связана с ожирением, однако данное нарушение редко обсуждается, даже несмотря на то что сексуальные нарушения оказывают очень выраженное негативное влияние на качество жизни и психологическое состояние как самого мужчины, так и его сексуального партнера. Также ожирение редко упоминается в учебной литературе, посвященной сексуальным проблемам, и если и упоминается, то без объяснения причинно-следственной связи [2, 3].

Напомним, что эректильная дисфункция (ЭД) определяется как «неспособность достигать или поддерживать эрекцию, достаточную для совершения полового акта, встречающаяся в 50% и более случаев половых контактов» [3].

ЭД является одним из наиболее распространенных и важных с медико-социальной точки зрения патологических состояний у мужчин репродуктивного и пожилого возраста, поскольку она оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни и фертильность [4,5].

Классификация форм ЭД представлена в табл. 3.1 [6].

В обзоре текущей эпидемиологической литературы по ЭД, проведенном Kubin M. и соавт., было выявлено, что примерно 5-20% мужчин имеют ЭД (умеренной и тяжелой степени).

Таблица 3.1

Классификация эректильной дисфункции

Формы ЭД	Причины возникновения
Психогенная	Психологические проблемы (синдром ожидания неудачи и др.)
Органическая	Соматические заболевания
Смешанная	Соматические заболевания и психологические проблемы

Считается, что сексуальная дисфункция может привести к ожирению, и, наоборот, есть данные о том, что на фоне ожирения развивается нарушение сексуальной функции. Однако на фоне ожирения тяжело выделить независимый фактор риска, так как ожирение приводит к развитию нарушений, которые непосредственно связаны с сексуальной дисфункцией у мужчин: дислипидемия, гипертония, СД и депрессия.

Фундаментальной роли сексуального здоровья мужчины в целом посвятил свое выступление на конгрессе профессор клинической урологии Университета Колумбии Ridwan Shabsigh. Он привлек внимание к тому факту, что мужчины в отличие от женщин во все возрастные периоды жизни гораздо реже обращаются за медицинской помощью к

специалистам здравоохранения, в то время как ставшие проблемой для всего человечества «болезни цивилизации» (ССЗ, ожирение, СД и др.) встречаются у них достоверно чаще, а общая продолжительность жизни - короче на 6-8 лет независимо от страны проживания. Так, по данным Центра по контролю за заболеваниями и их профилактике (Center of Disease Control and Prevention) США только распространенность ожирения (ИМТ >30) среди мужчин в период с 1988 по 2000 г. увеличилась на 34%, а тяжелых его форм (ИМТ >40) - на 82%.

Ожирение - хроническое заболевание, которое ассоциировано с высоким риском развития СД 2-го типа, гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний; однако основные патофизиологические механизмы, играющие главную роль в развитии сосудистых заболеваний на фоне ожирения, остаются предметом интенсивных исследований. В настоящее время принято считать, что в основе развития метаболических проблем у людей с ожирением лежат два феномена: инсулинорезистентность и липотоксичность, но плохо изучена роль этих феноменов в развитии ЭД.

В настоящее время изучено несколько патогенетических механизмов развития ЭД у мужчин на фоне ожирения: эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, гипертония, СД, другие эндокринные нарушения, социальные и психологические проблемы, обструктивное апноэ во сне. Также не следует забывать о вредных привычках, таких как курение, злоупотребление алкоголем, неправильное питание, отсутствие физической активности, которые вносят не меньший вклад в развитие ЭД [7].

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Хорошо известна роль эндотелия в физиологии эректильной функции, и не секрет, что любой фактор, способствующий дисфункции эндотелия, безусловно, вносит значительный вклад и в сексуальную функцию. Это подтверждается тем фактом, что гемодинамика полового члена зависит от целостности сосудистого русла. Так, Esposito и соавт. [8] предположили, что у мужчин с ожирением эндотелиальная дисфункция может приводить к развитию ЭД, так как уменьшается кровоток и нарушается агрегация тромбоцитов. Кроме того, снижается активность NO, что влияет на релаксацию гладкой мускулатуры.

Хотя взаимосвязь между ожирением и ЭД не очевидна, все больше авторов рассматривают центральное ожирение как состояние, оказывающее большое влияние на эндотелиальную функцию и воспаление [9].

Висцеральное ожирение ассоциировано с повышением провоспалительных факторов, таких как ФНО- α , лептин, ИЛ-6, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена-1, и со снижением уровня адипонектина. Такой дисбаланс цитокинов и адипокинов приводит к изменению концентрации различных молекул: повышению ядерного фактора κ B, снижению NO-синтазы и NO активности, повышению уровня молекул адгезии, повышению моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и макрофаг-колониестимулирующего фактора. Данные изменения вызывают эндотелиальное повреждение и эндотелиальную дисфункцию [10], что приводит к патофизиологическому состоянию, характеризующемуся снижением гемодинамики в периферических тканях, в том числе и в половом члене. Интересно, что адипонектин играет более важную роль, чем считалось ранее, он участвует в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Действительно, Pietilainen и соавт. [11, 12] выявили, что только у пациентов с ожирением и сниженным уровнем адипонектина наблюдается эндотелиальная дисфункция. К тому же Sowers [13] сообщил, что: «Адипонектин снижает апоптоз эндотелиальных клеток и может уменьшать риск развития атеросклероза путем снижения экспрессии молекул адгезии и

пролиферации гладкомышечных клеток сосудов... Снижение массы тела у людей с ожирением приводит к увеличению уровня адипонектина».

Таким образом, воспалительные цитокины, образующиеся при висцеральном ожирении, оказывают глубокое повреждающее воздействие на эндотелий не только в системном кровообращении, но и в периферическом сосудистом русле, приводя к ЭД (рис. 3.1). Так, F. Giugliano и соавт. оценили взаимосвязь между эректильной функцией, эндотелиальной функцией и маркерами системного сосудистого воспаления у 80 мужчин в возрасте 35-55 лет, поделенных на 2 равных группы с учетом наличия/отсутствия ЭД [14]. Полученные данные продемонстрировали, что у мужчин с ожирением наблюдались повышенные индексы эндотелиальной дисфункции и была высокая концентрация провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-18, а также С-реактивного белка. У мужчин с ожирением и ЭД, по сравнению с мужчинами с ожирением без ЭД, была выявлена эндотелиальная дисфункция и значительное повышение уровня С-реактивного белка. Корреляция между полученными баллами при анкетировании с Международным индексом эректильной функции (МИЭФ) и индексами эндотелиальной дисфункции подтверждает существование общих сосудистых путей, лежащих в основе развития эндотелиальной дисфункции и ЭД у мужчин с ожирением.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И АДИПОКИНЫ

Метаболические нарушения, связанные с ожирением, включают: повышение уровня инсулина, глюкозы и С-реактивного белка, а также снижение уровня тестостерона [15]. Отрицательная корреляция между ожирением, уровнем общего, свободного и биологически доступного тестостерона была выявлена во многих эпидемиологических исследованиях [15, 16]. Так, Svartberg и соавт. [17, 18] изучили взаимосвязь между ОТ, общим и свободным тестостероном и глобулином, связывающим половые гормоны, у 1548 мужчин в возрасте 25-84 лет. Авторы выявили, что ОТ обратно пропорциональна уровню свободного тестостерона и уровню глобулина, связывающего половые гормоны. К тому же значительная обратная корреляция между уровнем общего тестостерона и ожирением была подтверждена многими другими исследователями [19-22]. Данная корреляция объясняется тем, что висцеральное ожирение у мужчин является эндокринным нарушением, которое приводит к снижению уровня лютеинизирующего гормона и тестостерона, в итоге развивается гипогонадотропный гипогонадизм. К тому же повышенная активность ароматазы висцерального и периферического жира в дальнейшем способствует уменьшению уровня тестостерона и повышению уровня эстрадиола, который в свою очередь влияет на отложение висцерального жира, ускоряя прогрессирование гипогонадизма и ожирения, что замыкает порочный круг [23].

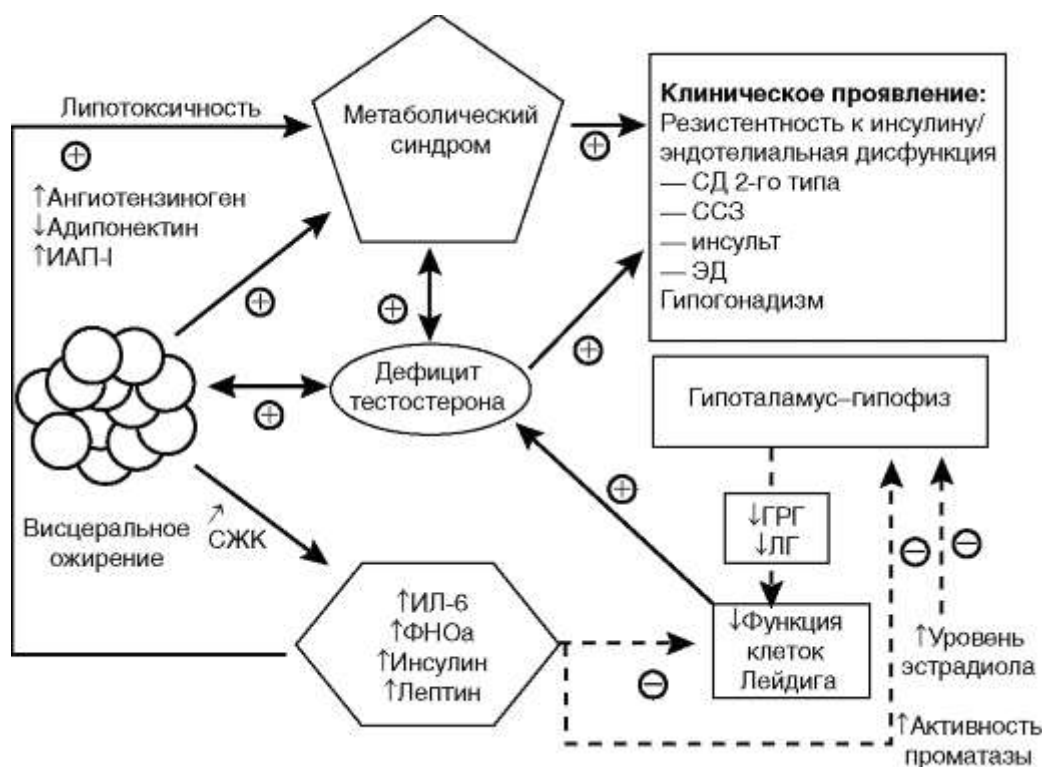


Рис. 3.1. Взаимодействие между уровнем тестостерона, ожирением, липотоксичностью, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, опосредованное цитокинами и адипокинами, ведущее к сопутствующим заболеваниям, таким как эректильная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания. Сокращения: ИАП-1 - ингибитор активатора плазминогена-1; ГРГ - гонадотропин-рилизинг гормон; ЛГ - лютеинизирующий гормон. Источник: Wang C., Jackson G., Jones T.H. et al. Low Testosterone Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34 (7): 1669-1675

Corona и соавт. [24-26] сообщили о более высокой распространенности гипогонадизма у мужчин с метаболическим синдромом и предположили, что ОТ и гипогонадизм могут прогнозировать осложнения метаболического синдрома. Данное наблюдение подтверждается в исследовании, проведенном Tsao и соавт. [27], в котором было показано, что ОТ коррелирует с сексуальной дисфункцией у молодых мужчин. Авторы предположили, что ожирение само по себе может служить первопричиной гипогонадизма. По имеющимся научным данным, существует связь между ожирением и пониженным уровнем общего тестостерона, однако подробные патофизиологические механизмы, приводящие к дефициту андрогенов и гипогонадизму у мужчин с ожирением, остаются предметом интенсивных исследований.

Существует несколько гипотез о связи андрогенной недостаточности и ожирения. Одно из предположений, объясняющих уменьшение свободного тестостерона у пациентов с ожирением, включает в себя повышение уровня лептина. У тучных людей повышенный уровень лептина влияет на лютеинизирующий гормон/человеческий хорионический гонадотропин - стимулированную продукцию андрогенов [28]. Другая гипотеза предполагает, что высокий уровень эстрадиола у мужчин с ожирением связан с повышенной периферической ароматизацией тестостерона, а повышенный уровень эстрадиола влияет на уровень лютеинизирующего гормона [29, 30]. Еще одна точка зрения рассматривает инсулинорезистентность как состояние, которое также вносит свой вклад в снижение уровня циркулирующих андрогенов [31].

И в заключение, считается, что избыточная секреция кортизола, связанная с повышенным ИМТ, потенциально подавляет секрецию тестостерона под воздействием гипоталамо-гипофизарной системы [32]. В итоге, снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, увеличение ароматизации тестостерона в клетках жировой ткани и цитокин-опосредованное снижение продукции стероидов у мужчин с ожирением представляет собой комплексный патофизиологический механизм. Мужчины с висцеральным ожирением находятся в порочном круге, потому что дефицит тестостерона приводит к снижению липолиза, уменьшению метаболизма жировой ткани и инсулинорезистентности.

Подводя итог, хочется отметить, что патологические состояния, связанные с ожирением, оказывают непосредственное влияние на эректильную функцию (рис. 3.2), поскольку последняя зависит от структурной целостности сосудистого русла полового члена; эндотелиальной выстилки кавернозных артерий, а также эндотелиальной выстилки пещеристых тел; эндокринной системы, которая регулирует волокнисто-эластические свойства полового члена через поддержание (сохранение) и ремоделирование ткани.

ДИАГНОСТИКА ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Ранняя диагностика и лечение ЭД играют первостепенную роль и могут предотвратить или замедлить ее развитие. Обследование больного ЭД должно быть всесторонним и индивидуальным. К тому же оценка сексуальной дисфункции, особенно ЭД у мужчин, должна быть включена в обязательную часть ежегодной диспансеризации.

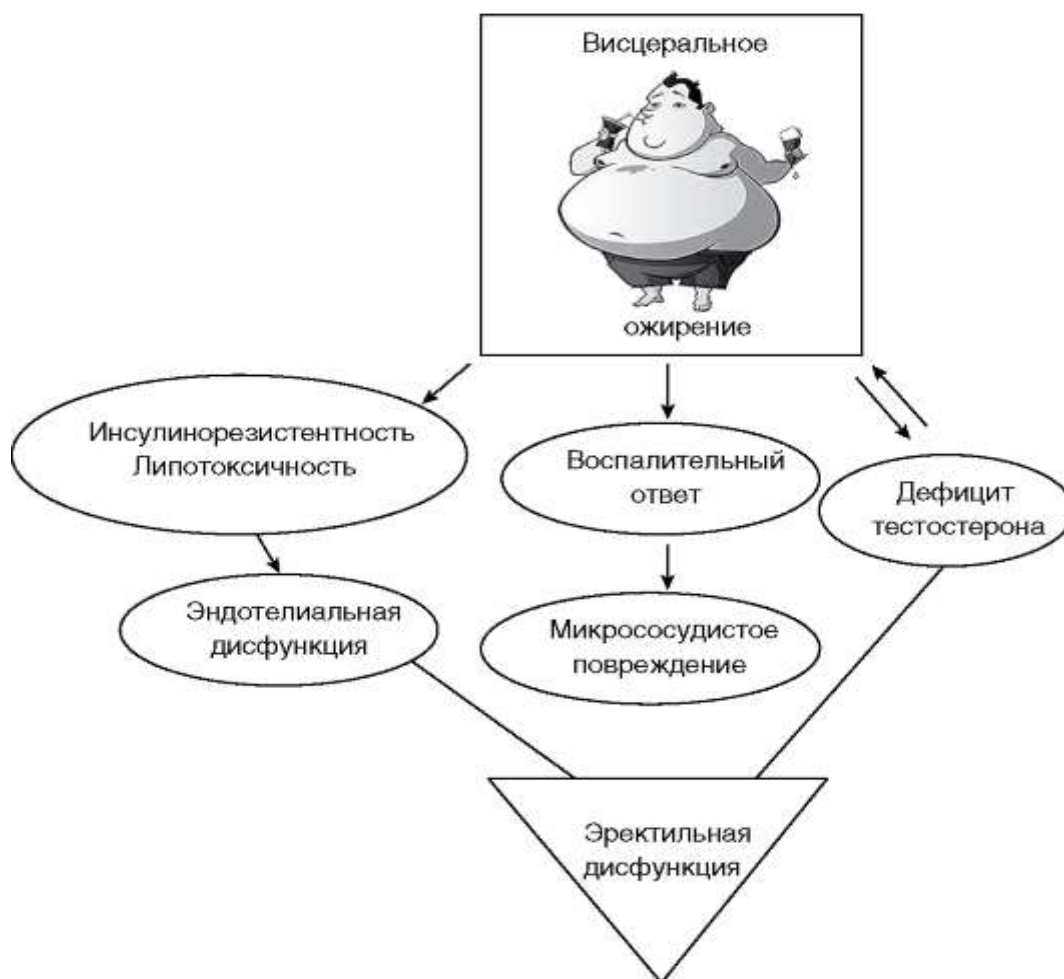


Рис. 3.2. Взаимосвязь между ожирением, воспалительным ответом, дефицитом андрогенов, эндотелиальной дисфункцией и эректильной дисфункцией

Для начала необходимо производить тщательный сбор анамнеза у мужчин, жалующихся на импотенцию, в частности, чтобы исключить проблемы, связанные с преждевременной эякуляцией и снижением либидо, и для идентификации лекарственно ассоциированных и других факторов риска, таких как курение. Важно тщательно собрать лекарственный анамнез, так как в 25% случаев лекарственная терапия способствует развитию ЭД. Более того, нужно опрашивать обоих партнеров [33], это поможет получить более подробную информацию о заболевании.

Далее, пациенты с диагнозом ЭД должны быть тщательно обследованы. Так, общий физический осмотр может стать ключом к этиологии (например, гипогонадизм) или указать на такие нарушения, как баланит, болезнь Пейрони, фимоз. Хочется обратить внимание на то, врач должен учитывать, что ожирение и метаболический синдром ассоциированы с ЭД. Половая функция может быть оценена с помощью специально разработанных опросников, наиболее используемыми из которых являются МИЭФ и его укороченная форма (МИЭФ-5). Этот опросник позволяет установить основные формы мужской сексуальной дисфункции (эректильная функция, оргазм, либидо, степень удовлетворения), является психометрическим тестом и переведен на 10 языков. МИЭФ используется во многих клинических исследованиях для диагностики ЭД и оценки результатов лечения ЭД [34].

Существует ряд тестов для оценки пенильного кровотока. Достаточно информативным и широко применяемым методом оценки пенильного кровотока является интракавернозное фармакодиагностическое исследование. Оценка результатов данного исследования проводится через 15 мин после введения препарата по специальной шкале, оценивающей степень тумесценции и ригидности полового члена. В большинстве случаев появление ригидности при интракавернозном фармакодиагностическом исследовании отвергает васкулогенный фактор в развитии ЭД. При психогенной и нейрогенной ЭД эрекции в ответ на введение препарата наблюдаются у всех больных. Наступление полной ригидности через более длительное время (до 30 мин) указывает на уменьшение артериального притока к кавернозным телам, в то время как отрицательный результат при интракавернозном фармакодиагностическом исследовании свидетельствует о наличии веноокклюзионной недостаточности [35].

Основным методом диагностики гипогонадизма является определение плазменного уровня тестостерона. При сниженном его уровне большинство авторов рекомендуют определение уровня гонадотропинов в плазме крови. Выбор метода лечения и эффективность терапии будет зависеть от степени поражения артерий и/или нервов. Важно определить все возможные факторы, которые могут повлиять на развитие ЭД.

К сожалению, ЭД остается долгое время не выявленной вследствие того, что пациенты часто не предъявляют врачам соответствующих жалоб. Пациенты редко обсуждают проблему ЭД с их лечащим врачом. Также имеет место недостаточно активный расспрос пациентов со стороны врачей, несмотря на то что данные расстройства являются широко распространенными среди больных с ожирением. Так, 63% пациентов отметили, что их лечащий врач никогда не расспрашивал об их сексуальных проблемах [36].

ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Сексуальная дисфункция - это стрессовое состояние, которое оказывает негативное влияние не только на сексуальную жизнь пациента, но и на его качество жизни и качество жизни партнера. Полноценная сексуальная жизнь обеспечивает мужчине уверенность в собственной состоятельности, повышает настроение и общий жизненный тонус. В арсенале практического врача на сегодняшний день есть все необходимое для терапии ЭД,

но поскольку пациенты с ожирением представляют собой особую группу (в связи с наличием специфических осложнений), предпочтение в терапии отдается медикаментозным методам лечения. Несмотря на это, при лечении ЭД необходимо учитывать образ жизни пациента. Показано, что коррекция неблагоприятных факторов образа жизни, в том числе отказ от курения, нормализация массы тела, регулярная физическая активность, устранение нарушений липидного обмена, прием витаминов и L-аргинина, сопровождаются улучшением эндотелиальной функции [37]. Уменьшение массы тела на 10-15% от исходной дает выраженный терапевтический эффект за счет снижения висцерального жира и регресса системной гиперинсулинемии. Также снижение массы тела сопровождается улучшением уровня тестостерона, уменьшением жировой массы и уровня эстрогенов [38].

Любые лекарственные препараты, ухудшающие течение ЭД, например β -адреноблокаторы, должны быть заменены на другие или полностью исключены с целью минимизировать неблагоприятное воздействие на эректильную функцию (рис. 3.3).

В настоящее время существует несколько доступных методов лечения, и у каждого есть свои преимущества, недостатки и ограничения (рис. 3.4).

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-5

Предпочтение в терапии отдается медикаментозным методам лечения, среди которых наиболее эффективным является прием ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) -5: силденафил, тадалафил, варденафил.

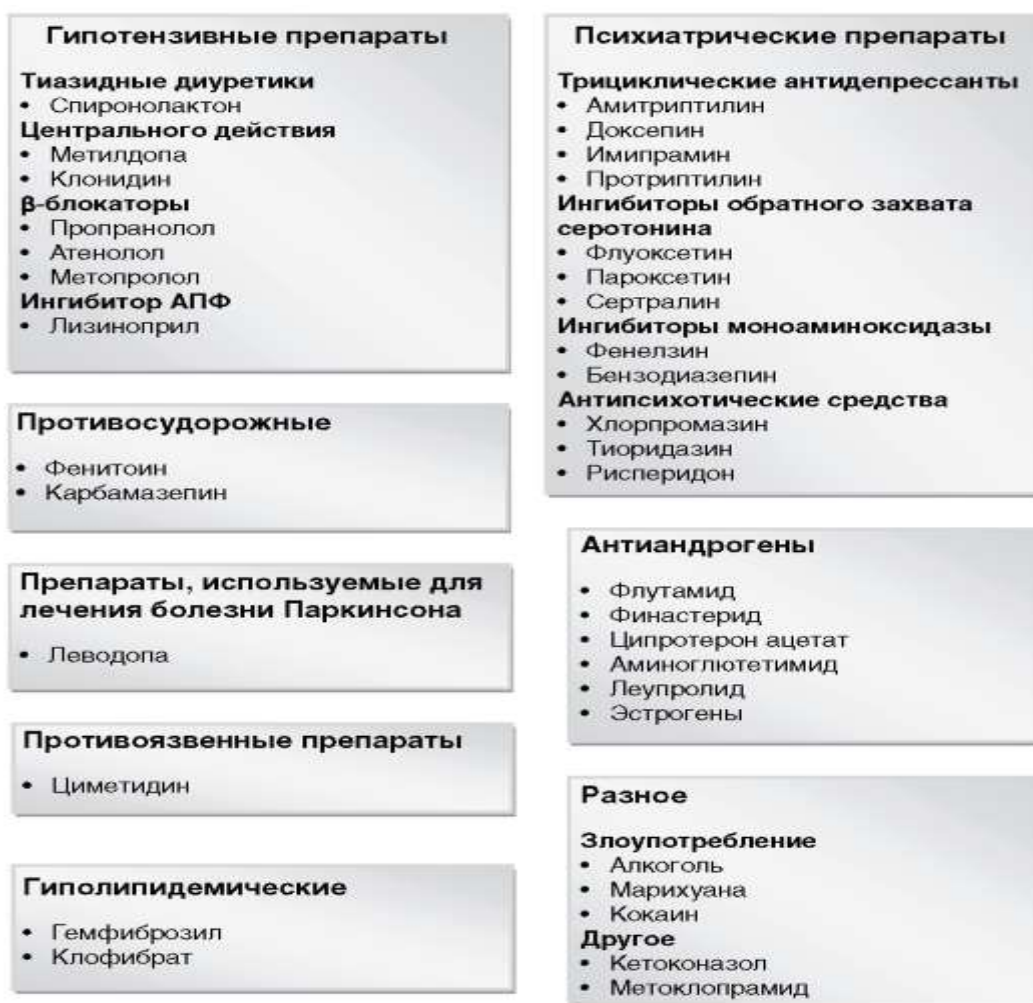


Рис. 3.3. Препараты, влияющие на эректильную функцию



Рис. 3.4. Преимущества и недостатки различных способов лечения эректильной дисфункции

Силденафил - первый препарат этого класса, тадалафил и варденафил - новое поколение ингибиторов ФДЭ-5. Препараты этой группы являются модуляторами эрекции. Принципиально важно то, что в отсутствие сексуальной стимуляции ингибиторы ФДЭ-5 не оказывают никакого эффекта.

Вспомним, что фермент ФДЭ-5 является основной формой ФДЭ в гладкомышечной ткани кавернозных тел полового члена. Угнетение данного фермента блокирует гидролиз циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к резкому росту его концентрации. Это в свою очередь ведет к активации цГМФ-зависимой протеинкиназы с последующим фосфорилированием ионных каналов, следствием чего является снижение концентрации кальция в гладкомышечных клетках и их расслабление. Следует отметить, что ингибиторы ФДЭ-5 не вызывают эрекцию, а лишь облегчают ее развитие в результате действия эндогенного NO, который выделяется из нервных окончаний и эндотелиальных клеток, стимулируя синтез цГМФ ферментом гуанилатциклазы. Расслабление гладкомышечных клеток приводит к расширению артерий и синусов кавернозных тел, что обеспечивает достижение необходимого для эрекции притока артериальной крови.

Ингибиторы ФДЭ-5 являются высокоэффективными и безопасными пероральными препаратами для лечения ЭД и рекомендуются в качестве средств «первой линии».

Необходимо учитывать, что у мужчин, которым не помогает ингибитор ФДЭ-5, чаще всего наблюдается низкий уровень тестостерона [39]. Так, по данным Yassin A. и соавт. (2003), при исследовании 69 пациентов, не ответивших на терапию ингибиторами ФДЭ-5, применение заместительной терапии тестостероном привело к нормализации эрекции в 40% случаев после 4-недельного курса и в 65% случаев - после 10-недельного курса [39]. Следовательно, при наличии у пациента ЭД в сочетании с гипогонадизмом перед назначением ингибитора ФДЭ-5 необходимо проведение терапии, направленной на устранение низкого уровня тестостерона.

Следует отметить, что, несмотря на хорошую переносимость, прием ингибиторов ФДЭ-5 может сопровождаться развитием побочных эффектов. Одним из побочных эффектов силденафила является нарушение цветовосприятия. Это связано с тем, что происходит ингибирование ФДЭ-6, которая присутствует в сетчатке глаза. У тадалафила и варденафила нет такого побочного действия, так как они действуют селективно в отношении ФДЭ-5/ФДЭ-6 [40].

Побочные эффекты, общие у всех препаратов этого класса, включают типичные вазомоторные нарушения: головную боль, периферическую вазодилатацию, головокружение, диспепсию и ринит.

В связи с тем что ингибиторы ФДЭ-5 являются слабыми вазодилататорами, некоторые врачи опасаются назначать их пациентам, принимающим гипотензивные средства. Однако в большинстве исследований показано отсутствие или незначительность дополнительного снижения артериального давления при назначении ингибиторов ФДЭ-5 в сочетании с разными гипотензивными препаратами [41].

Важно отметить, что органические нитраты, такие как нитроглицерин, являются донорами NO и повышают продукцию цГМФ. Ингибиторы ФДЭ-5 предотвращают распад цГМФ. При совместном приеме обоих препаратов возможно повышение уровня цГМФ, достаточное для развития существенной гипотензии, в связи с чем прием нитратов является основным противопоказанием к назначению препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5. В рекомендациях Американской ассоциации кардиологов указывается, что нитраты короткого действия не могут применяться в течение 24 ч с момента приема ингибитора ФДЭ-5, а нитраты длительного действия применяются не раньше чем через неделю после приема ингибиторов ФДЭ-5 [42].

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Важно помнить, что 30-35% [43] пациентов не достигают положительных результатов при лечении ЭД. Известные недостатки и побочные эффекты существующих фармакологических препаратов для лечения ЭД способствовали поиску и разработке путей преодоления данных факторов.

Перспективным направлением является воздействие на различные звенья этиопатогенеза ЭД путем комбинированной терапии и применение растительных препаратов [44, 45]. Корень женьшеня[▲], морской конек[▲], лимонник китайский, плоды[▲], экстракт корней куркулиги орхидеевидного, трава цистанхе солончаковая, семена лука клубневидного, бархат амурский[▲], плоды, корни акантопанакса колючего[Ⓞ], горянки травы экстракт[▲], кордицепс китайский[▲], гриб, гинкго двулопастного листья[▲], экстракт коры йохимбе сухой растительный[▲], панты пятнистого оленя[▲], дереза варваров[▲], эвкоммия вязолистная[Ⓞ], гриб линчжи и многое другое: все эти средства, порой в различных комбинациях и дозировках, издавна применяли для улучшения мужских сексуальных способностей.

Одним из таких препаратов является райлис[®] - средство растительного происхождения для лечения ЭД. В состав райлиса[®] входят женьшень и горянка[®].

Основные активные компоненты женьшеня - гинзоизиды, имеют различные полезные эффекты, в том числе противовоспалительные и антиоксидантные. Женьшень - безопасная, широкодоступная альтернатива для пациента достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для полового акта, даже у мужчин с тяжелой ЭД [46]. Что было подтверждено клиническим рандомизированным исследованием, в котором участвовали 45 пациентов с клинически установленной ЭД.

Показатели МИЭФ были существенно выше у пациентов, получающих женьшень. Согласно опроснику эффективности 60% пациентов отметили, что женьшень улучшает эрекцию. Также Hong B. и соавт. в своем исследовании проанализировали показатели ригидности кончика полового члена, измеренного с помощью RigiScan, авторы пришли к выводу, что показатели ригидности были существенно выше на фоне терапии женьшенем [47]. Другое исследование показало, что длительный прием женьшеня улучшает эректильную функцию за счет производства эндотелий-релаксирующего фактора и периферической нейрофизиологической стимуляции [48]. Данные были подтверждены в исследовании, в которое были включены в общей сложности 90 пациентов. В группе, получавшей женьшень, изменения эректильных параметров, таких как жесткость и обхват полового члена, либидо, у пациентов были значительно выше, чем в группе контроля [49].

Горянка[®] также оказывает воздействие на сексуальное возбуждение и половую активность, улучшает эректильную функцию, так как обладает андрогенподобным влиянием на яички, предстательную железу и мышцы анального отверстия, к тому же увеличивает сперматогенез [50]. Горянки травы экстракт[®] расслабляет гладкие мышцы кавернозных тел путем воздействия на NO/циклический монофосфат/ФДА 5 и может быть применен у мужчин с ЭД [51].

Таким образом, рациональность применения комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией, увеличивает эффективность лечения и в то же время уменьшает количество побочных эффектов.

ИНТРАКАВЕРНОЗНЫЕ ИНЪЕКЦИИ

Применение интракавернозных инъекций для искусственной эрекции было предложено Virag в 1982 г. и стало одним из главных событий в истории лечения ЭД. Первым интракавернозно вводимым лекарством для лечения ЭД стал папаверин. Еще одним препаратом, способным вызывать эрекцию при интракавернозном введении, служит простагландин E1 (алпростадил).

Алпростадил - синтетический простагландин, при интракавернозном введении блокирует α_1 -адренорецепторы в тканях полового члена, оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру кавернозных тел, способствует увеличению кровотока и улучшению микроциркуляции. Расширение кавернозных артерий и сосудов трабекулярной гладкой мускулатуры пещеристых тел приводит к быстрому увеличению притока крови и дилатации лакунарных пространств в пещеристых телах. Венозный отток через сосуды, расположенные под белочной оболочкой, ограничивается, что и стимулирует развитие эрекции («корпоральный веноокклюзионный механизм»). К настоящему моменту было проведено несколько исследований с применением алпростадил у пациентов с ЭД. Крупнейшее из этих исследований включало 577 мужчин, среди которых 69% пациентам проводилась 6-месячная инъекция алпростадил, из них у 87% мужчин было улучшение сексуальной функции. Пациенты (31%), выбывшие из исследования, жаловались на болезненность при инъекциях и недостаточную

эффективность. Важно, что интракавернозные инъекции показали хорошую эффективность при нейрогенной (80-90%) и сосудистой (70%) ЭД [52].

Если рассматривать побочные эффекты интракавернозных инъекций, существует небольшой риск развития приапизма (длительная, обычно болезненная эрекция), при возникновении которого необходима срочная помощь уролога, так как приапизм может привести к ишемии и фиброзу ткани полового члена и в дальнейшем к импотенции [53].

ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНА

Трансуретральная система для введения алпростадил (an intraurethral alprostadil suppository system, MUSE) представляет собой полипропиленовый аппликатор, содержащий одну дозу препарата. Данная система была разработана в попытке избежать проблем и вопросов, возникающих при инъекциях [54]. К сожалению, трансуретральное введение препарата малоэффективно и вызывает боль в уретре в 30% случаев, однако позволяет избежать осложнений после инъекций. К тому же система не эффективна у мужчин, которым не помогли инъекции алпростадил. В самом крупном исследовании, посвященном MUSE, 70% мужчин с СД достигли эрекции, достаточной для полового акта, в 70% случаев и всего 2,4% пациентов отказались от данной терапии из-за возникающей болезненности [54].

Комбинированная терапия могла бы улучшить эффективность MUSE, но к настоящему времени, к сожалению, нет клинических исследований по применению различных комбинаций в лечении ЭД.

ТЕРАПИЯ АНДРОГЕНАМИ

Известно, что качество эректильной функции зависит от уровня андрогенов крови. Mancini и соавт. (2005) доказали, что преобладание эстрогенов у пожилых пациентов и больных СД снижает скорость кровотока в кровеносных сосудах полового члена и приводит к развитию венозной утечки, которую с успехом можно устранить назначением препаратов тестостерона [55]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что экзогенный тестостерон, применяемый у мужчин с ЭД и гипогонадизмом, восстанавливает мышечную массу, снижает выраженность висцерального ожирения, улучшает сексуальную функцию, эмоциональную и умственную энергию. Кроме того, заместительная терапия тестостероном может приводить к увеличению сосудистой реактивности, улучшать эректильную функцию и ответ к ингибиторам ФДЭ-5.

При выборе подхода к заместительной гормональной терапии необходимо определить патогенез в каждом конкретном случае. Так, если в основе лежит возрастное снижение секреции тестостерона, то патогенетическим является лечение, направленное на повышение содержания андрогенов в сыворотке крови [тестостерон (андриол[♦]), гонадотропин хорионический (прегнил[♦])]. Если в основе гипогонадизма лежит повышение активности ароматазы жировой ткани, то предпочтительнее применять препараты тестостерона, не подвергающиеся ароматизации [местеролон (провирон[♦])] [56].

Вопрос выбора препарата и подбора дозы должен быть решен индивидуально.

Необходимо отметить, что коррекция уровня тестостерона не всегда приводит к нормализации ЭД. Так, в рамках небольшого исследования, в котором принимали участие 17 пациентов с первичным гипогонадизмом, терапию проводили кломифеном (антиэстрогенным препаратом) в течение 2 мес. Уровни лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и общего и свободного тестостерона значительно увеличились в ответ на прием кломифена по сравнению с плацебо. Несмотря на это, сексуальная функция, оценка которой проводилась с помощью опросников и измерения

ночной тумесценции, не улучшилась, за исключением небольшого числа параметров у молодых и здоровых пациентов. Таким образом, необходимо провести более тщательное исследование причинно-следственной связи между гипогонадизмом и ЭД.

ВАКУУМНАЯ ТЕРАПИЯ

Вакуумная система (используется с 1970 г.) включает в себя полупрозрачный цилиндр, помещающийся на половой член, и насос, выкачивающий воздух, что приводит к притоку крови к пенису. Затем на основание пениса помещается сжимающее кольцо, которое поддерживает эрекцию. Достижимые при этом эрекции не физиологичны, поскольку не используются физиологические механизмы развития эрекции. Этот простой метод удивительно эффективен и безопасен. Эффективность метода у мужчин с СД достигает 75%, и вакуумная система может использоваться у пациентов, не отвечающих на терапию ингибиторами ФДЭ-5. Отмечено, что при хорошей мотивации, заинтересованности и понимании партнерши пациента пара достигает наиболее высоких показателей удовлетворенности. Из нежелательных явлений чаще всего развиваются боли, затруднение эякуляции, петехии, кровоподтеки, появляющиеся менее чем у 30% пациентов. Данный вид терапии можно использовать в комбинации с другими видами лечения.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Основную роль в лечении ЭД у мужчин с ожирением, наравне с препаратами, направленными на нормализацию эрекции, должна занимать терапия, способствующая снижению массы тела. Лечение ЭД и ожирения необходимо проводить одномоментно, так как одновременное существование этих двух патологий поддерживает депрессивное состояние, что значительно ухудшает прогноз лечения. Поэтому у мужчин с ожирением и ЭД необходимо применение комбинированного лечения, направленного как на снижение массы тела, так и на сексуальную дисфункцию.

Известно, что снижение массы тела может замедлить или остановить снижение уровня тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны. Так, Niskanen и соавт. показали, что снижение массы тела у мужчин с ожирением в течение 12 мес увеличивает уровень свободного тестостерона и снижает риск гипогонадизма [57].

Одним из препаратов выбора у больных с ожирением является редуксин[®] - симпатомиметический препарат, механизм действия которого обусловлен селективным ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина, и в меньшей степени - допамина. Данный препарат ускоряет наступление и пролонгирует чувство насыщения, что приводит к уменьшению потребления пищи. Терапия редуксином[®] позволяет большинству пациентов (56%) добиться клинически значимого снижения массы тела (>5%) уже после 12 нед лечения. При этом 20% пациентов удалось снизить вес более чем на 10% от исходного. Однако мало изучено влияние сибутрамина на уровень СЖК и лептин. Так, X. Gao и соавт. показали достоверное снижение уровня СЖК в группе пациентов, получающих сибутрамин, к тому же авторы отметили улучшение показателей гликемии, липидного профиля и индекса НОМА-IR [58].

Также на базе Московского государственного медико-стоматологического университета было проведено исследование «Влияние сибутрамина на половую функцию у мужчин с ожирением», в результате которого авторы пришли к выводу, что терапия сибутрамином в сочетании с диетотерапией способствует увеличению содержания тестостерона, что приводит к улучшению эректильной функции, повышает либидо и улучшает андрогенный статус мужчин с ожирением [59].

Перспективным направлением является воздействие на различные звенья этиопатогенеза ЭД путем комбинированной терапии и применения растительных препаратов [44]. Одним из таких препаратов является райлис[®] - средство растительного происхождения (женьшень ложный[®], астрагал перепончатый, корень[®], горянка[®], женшень настоящий, кодонопсиса мелковолосистого корней порошок[®]) для лечения ЭД. Так, проведенное исследование на кафедре урологии Московского Государственного медико-стоматологического университета показало эффективность райлиса[®] в лечении ЭД легкой и средней тяжести. Также было отмечено, что помимо улучшения показателей копулятивного цикла в целом произошло значимое увеличение психогенной и эректильной составляющих. Согласно данным опросников, результаты применения райлиса[®] можно считать положительными во всех случаях [60].

Так, на кафедре эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последиplomного образования при поддержке врачей-урологов с кафедры урологии Российской медицинской академии последиplomного образования было изучено влияние комплексной терапии на эректильную функцию у мужчин с ожирением.

Обследование больных включало общий осмотр, измерение массы тела и определение ИМТ, измерение ОТ и ОБ, комплекс биохимических исследований сыворотки крови и гормонального профиля, заполнение опросника МИЭФ-5, опросника симптомов старения мужчины (анкета AMS).

Критериями включения в исследование являлись следующие параметры: возраст 30-60 лет, ИМТ более 30 кг/м², пациенты, набравшие при анкетировании с помощью шкалы степени выраженности ЭД (МИЭФ) менее 22 баллов. В результате была сформирована группа из 69 больных с ожирением и ЭД. Средний возраст больных составлял 46±7,4 года.

Согласно задачам исследования, больные, включенные в исследование, были разделены на 3 группы.

- В группу I были включены 17 пациентов, получающих сибутрамин в течение 24 нед и в течение 12 нед - препарат, содержащий комплекс биологически активных компонентов, предназначенный для лечения ЭД (райлис[®]).
- В группу II были включены 22 пациента, получающих сибутрамин в течение 24 нед.
- В группу III были включены 30 пациентов, которым была рекомендована низкокалорийная диета и увеличение физической нагрузки.

Выделенные группы были сопоставимы по возрасту, выраженности ожирения, сопутствующей патологии и получаемой по этому поводу медикаментозной терапии.

Для анализа использовался пакет для анализа статистических данных SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно основная и контрольная группы были сопоставимы по выраженности и продолжительности нарушений половой функции (U-критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$) и их распространенности (точный критерий Фишера, $p > 0,05$).

Клиническая характеристика больных по группам до и после терапии представлена на рис. 3.5 и 3.6.



Рис. 3.5. Изменение индекса массы тела на фоне терапии

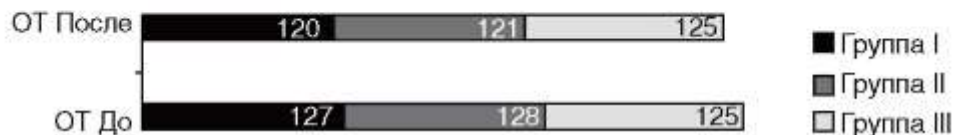


Рис. 3.6. Изменение окружности талии до и после терапии

У всех пациентов было выраженное абдоминальное ожирение. По данным анкетирования, во всех группах была выявлена ЭД средней степени тяжести (11-15 баллов). По данным ОССМ - средне выраженный андрогенодефицит в I и II группах и выраженный андрогенодефицит в III группе.

Эффективность терапии оценивали через 6 мес лечения. Снижение ИМТ в среднем составило в группе I - $6 \pm 0,35$ кг/м²; в группе II - $3,2 \pm 0,1$; в группе III - $0,7 \pm 0,2$. Как видно, наиболее выраженное снижение массы тела было отмечено в группе, находящейся на комбинированной терапии. Мы это связываем с тем, что компоненты райлиса* оказывают общее тонизирующее и биостимулирующее действие на организм мужчины.

Комбинированная терапия и монотерапия сибутрамином сопровождалась статистически значимым улучшением клинических показателей половой функции (рис. 3.7 и 3.8).

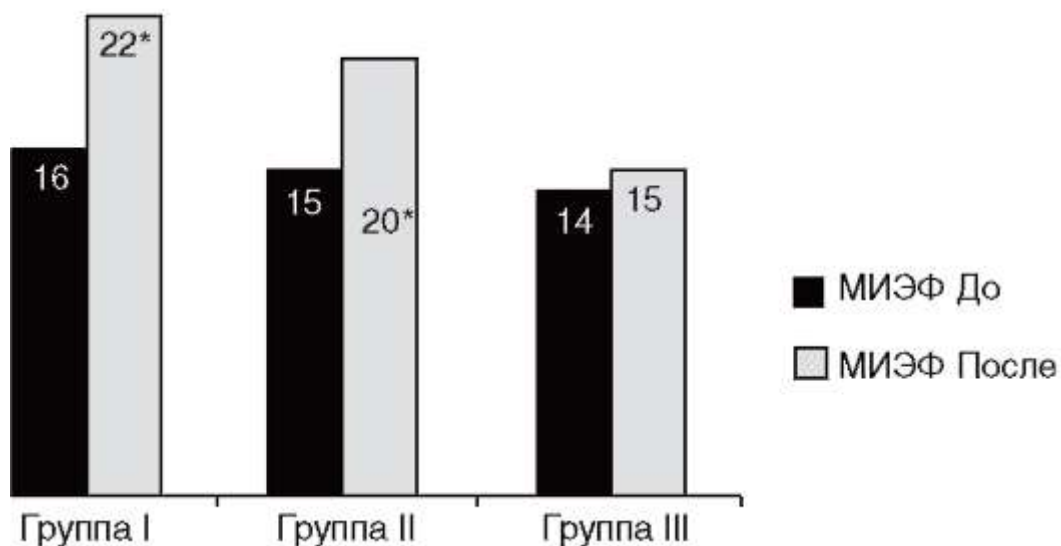


Рис. 3.7. Половая функция до и после терапии по баллам Международного индекса эректильной функции: * - $p < 0,01$ - значимость различий до и после

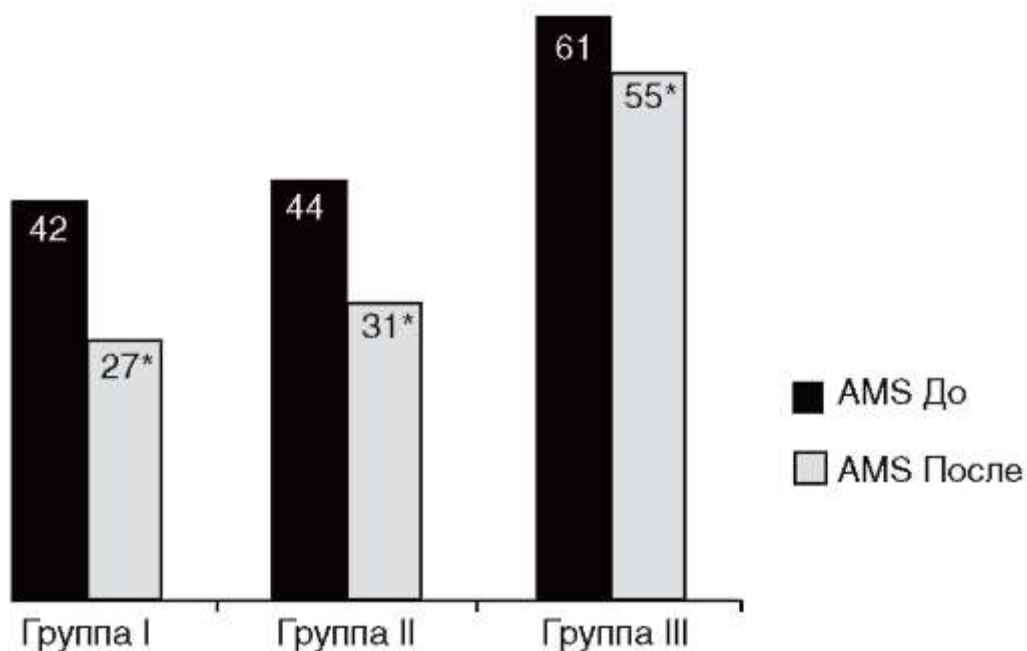


Рис. 3.8. Балл андрогенодефицита до и после терапии, по данным опросника старения мужчин (анкета AMS): * - $p < 0,01$ - значимость различий до и после

Как видно из представленных на рисунках данных, балл по шкале МИЭФ-5 увеличился на фоне терапии сибутрамином и райлисом* и монотерапии сибутрамином с $16 \pm 3,9$ до $22 \pm 3,3$, с $15,7 \pm 4,8$ до $20,5 \pm 4,3$ соответственно; в контрольной группе на фоне диетотерапии повышение балла эректильной функции $14,2 \pm 1,9$ до $15,2 \pm 2,3$ не было достоверным ($p = 0,09$).

Выраженность симптомов андрогенодефицита по балльной шкале «Опросник симптомов старения мужчины» достоверно ($p < 0,01$) уменьшилась во всех трех группах, но наиболее выраженное снижение отмечено в группе на комбинированной терапии.

При исследовании гормонального статуса выявлено статистически значимое повышение уровня общего тестостерона и биодоступного тестостерона как в I так и во II группе ($p < 0,01$) (рис. 3.9 и 3.10).

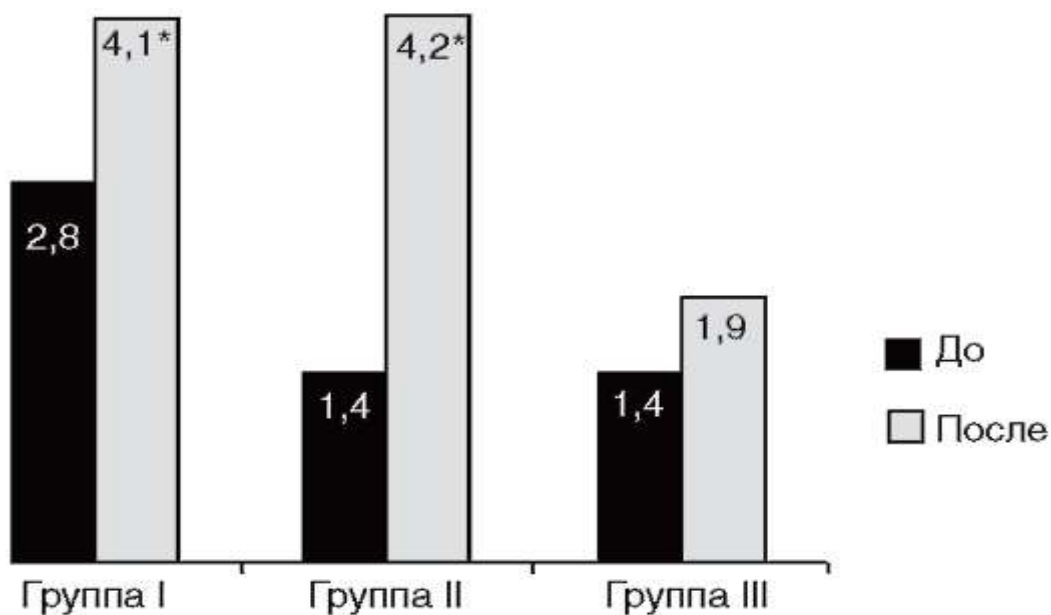


Рис. 3.9. Уровень общего тестостерона до и после терапии

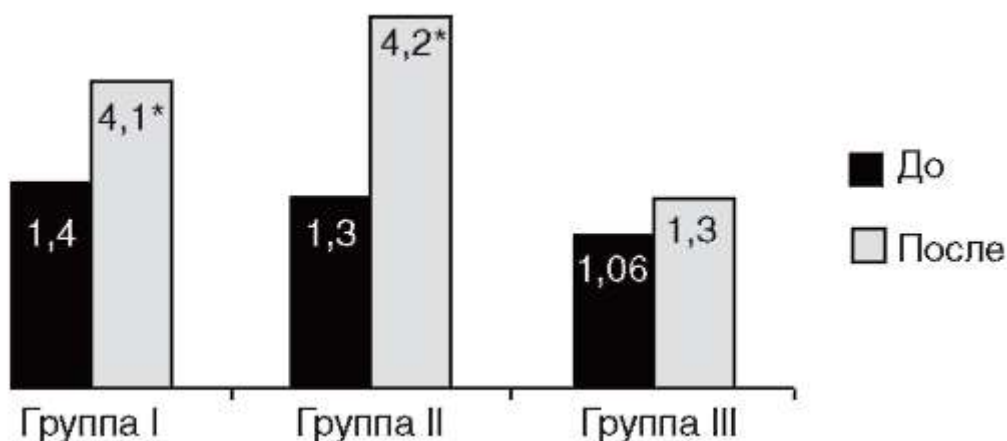


Рис. 3.10. Уровень биодоступного тестостерона до и после терапии: * - $p < 0,01$ - значимость различий до и после

В то время как у пациентов, находящихся на программе по снижению массы тела общий тестостерон повысился с $1,4 \pm 0,5$ до $1,95 \pm 0,58$ ($p=0,06$) и биодоступный - с $1,06 \pm 1,2$ до $1,3 \pm 1,2$ ($p=0,12$).

В контрольной группе на фоне диетотерапии уровень биодоступного тестостерона возрос недостоверно, что объясняет отсутствие достоверного улучшения половой функции в контрольной группе, так как именно биодоступный тестостерон обуславливает клинические эффекты.

При этом в группах I и II была выявлена прямая умеренная корреляция между снижением массы тела и увеличением уровня общего тестостерона (I гр.: $r=0,36$; $p=0,005$; II гр.: $r=0,5$; $p=0,005$) и прямая умеренная корреляция между снижением массы тела и увеличением уровня свободного тестостерона (I гр.: $r=0,4$; $p < 0,001$; II гр.: $r=0,51$; $p=0,005$), что демонстрирует положительное влияние снижения массы тела на содержание андрогенов. Кроме того, была выявлена обратная умеренная корреляция между снижением массы тела и баллом андрогенного дефицита, оцениваемого по шкале «Опросник симптомов старения мужчины» (I гр.: $r=-0,3$; $p=0,013$; II гр.: $r=-0,27$; $p=0,005$), что подтверждает положительное влияние снижения массы тела не только на содержание андрогенов, но и на соматический статус и половую функцию.

Далее, следуя цели нашего исследования, мы проанализировали корреляцию некоторых СЖК и лептина с половыми гормонами, с ЭД и выраженностью симптомов андрогенодефицита.

Связующим звеном между гипогонадизмом и ожирением может быть лептин. Нами была выявлена обратная корреляция между лептином и уровнем свободного тестостерона $r=-0,443$, $p < 0,05$. Также лептин имел выраженную обратную корреляцию с баллами МИЭФ-5 ($r=-0,902$, $p < 0,001$) и прямую корреляцию с баллом андрогенного дефицита $r=0,510$, $p < 0,005$). В группах I и II отмечено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение концентрации лептина: в I группе - с $41,3 \pm 13,8$ до $15,7 \pm 9,5$ и с $35,8 \pm 16$ до $21,9 \pm 12$ во II после 6 мес лечения. Как видно, наибольшее снижение концентрации лептина было отмечено в группе, получающей комплексную терапию, в которой также было выявлено более выраженное повышение балла МИЭФ. В контрольной группе уровень лептина увеличился с $54,2 \pm 23,6$ до $65,90 \pm 24,2$.

Известно, что на фоне ожирения образуется большое количество СЖК, обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях. Так, мы выявили обратную корреляцию между линолевой кислотой ($r=-$

0,487, $p < 0,01$), стеариновой $r = (-0,721, p < 0,05)$, олеиновой кислотой ($r = -0,888, p < 0,01$) и содержанием свободного тестостерона.

К тому же была выявлена положительная корреляция между баллом МИЭФ стеариновой и линолевой кислот ($p = 0,069, p = 0,042$ соответственно).

В нашем исследовании через 24 нед терапии в группах I и II отмечено достоверное уменьшение концентрации СЖК (рис. 3.11-3.13).

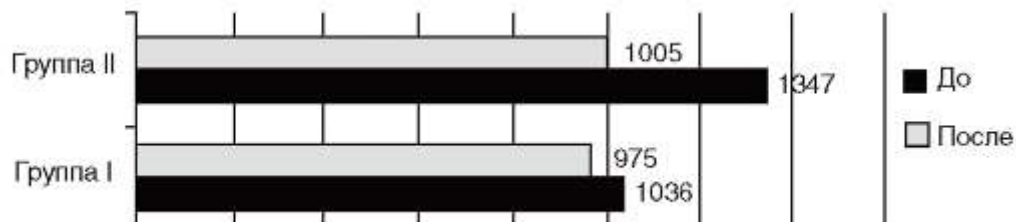


Рис. 3.11. Изменение концентрации линолевой кислоты после 24 нед терапии в группе I (редуксин[®] + райлис[®]) и в группе II (редуксин[®])

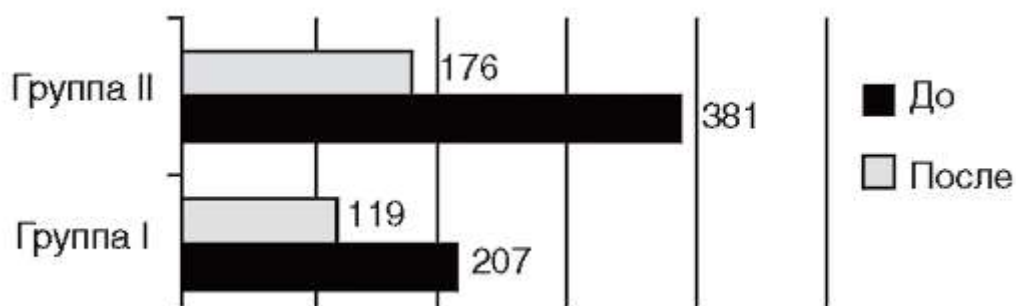


Рис. 3.12. Изменение концентрации олеиновой кислоты после 24 нед терапии в группе I (редуксин[®] + райлис[®]) и в группе II (редуксин[®])

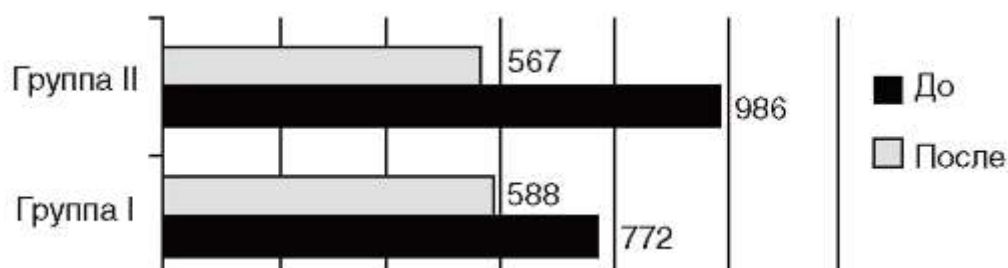


Рис. 3.13. Изменение концентрации стеариновой кислоты после 24 нед терапии в группе I (редуксин[®] + райлис[®]) и в группе II (редуксин[®])

В контрольной группе, напротив, достоверного изменения СЖК до начала программы снижения массы тела и через 24 нед наблюдения выявлено не было (рис. 3.14).

Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уменьшением СЖК и улучшением андрогенного статуса на фоне монотерапии сибутрамином и комбинированной терапии.

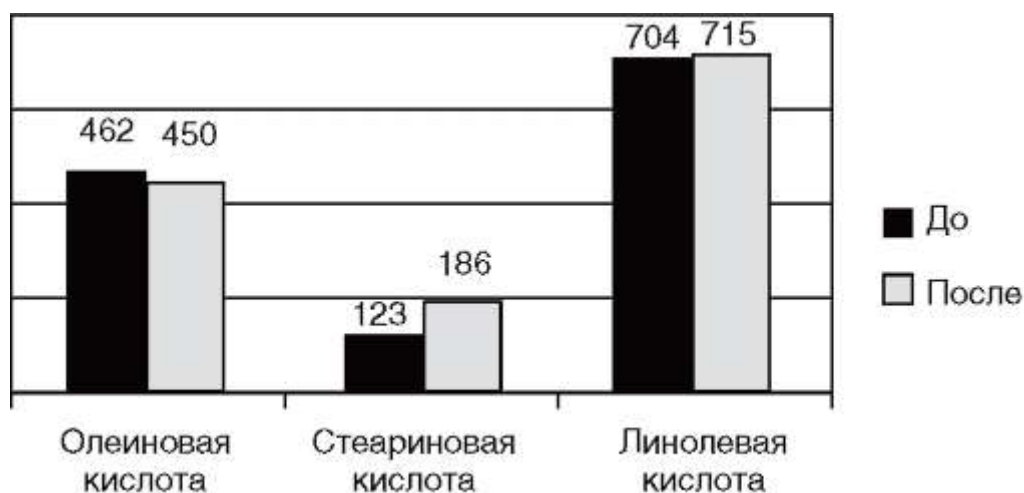


Рис. 3.14. Изменение концентрации свободных жирных кислот после 24 нед терапии в контрольной группе (программа по снижению массы тела)

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на большое количество работ, патогенез нарушения половой функции, обусловленный ожирением, полностью не изучен, по-прежнему предметом дискуссии остается проблема определения основных патогенетических звеньев. Важным моментом для изучения является наличие возможного положительного эффекта терапии, направленной на снижение массы тела, при нарушениях половой функции у мужчин с ожирением.

В результате анализа результатов лечения больных исследуемых групп мы пришли к заключению, что терапия больных с ЭД и ожирением сибутрамином является эффективным методом лечения. Во всех случаях назначения сибутрамина удалось увеличить суммарный балл МИЭФ на 3-12 баллов. Причем в группе на комплексной терапии увеличение балла МИЭФ-5 было незначительно выше, с $16 \pm 3,9$ до $22 \pm 3,3$. Что касается балла выраженности симптомов андрогенодефицита, то в I группе он снизился на 15 баллов, в то время как в группах II и III - на 13 и 6 соответственно. Это позволяет сделать вывод, что комплексная терапия сибутрамином и райлисом* эффективнее, чем монотерапия сибутрамином. Однако, учитывая положительный результат и в I, и во II группах можно сделать вывод, что терапия ЭД при ожирении с помощью сибутрамина является патогенетической. Что касается гормональных изменений, то в I и II группе уровень общего и биодоступного тестостерона увеличился практически одинаково, в то время как в контрольной группе концентрация данных гормонов изменилась незначительно (с $1,4 \pm 0,5$ до $1,95 \pm 0,58$; с $1,06 \pm 1,2$ до $1,3 \pm 1,2$ соответственно).

Поскольку влияние лептина и СЖК на эректильную функцию мало изучено, мы оценили роль данных показателей, их взаимосвязь с половыми гормонами и их изменения на фоне лечения. Нами была выявлена обратная корреляция между лептином и уровнем свободного тестостерона $r = -0,443$, $p < 0,05$. Также лептин имел выраженную обратную корреляцию с баллами МИЭФ-5 ($r = -0,902$, $p < 0,001$) и прямую корреляцию с баллом андрогенного дефицита ($r = 0,510$, $p < 0,005$). В группе I и II отмечено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение концентрации лептина в первой группе с $41,3 \pm 13,8$ до $15,7 \pm 9,5$ и во второй - с $35,8 \pm 16$ до $21,9 \pm 12$ после 6 мес лечения. Как видно, наибольшее снижение концентрации лептина было отмечено в группе, получающей комплексную терапию, в которой также было выявлено более выраженное повышение балла МИЭФ.

В контрольной группе уровень лептина увеличился с $54,2 \pm 23,6$ до $65,90 \pm 24,2$.

Известно, что на фоне ожирения образуется большое количество СЖК, обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях. Так, мы выявили обратную корреляцию между линолевой кислотой ($r=-0,487, p < 0,01$), стеариновой ($r=-0,721, p < 0,05$), олеиновой кислотой ($r=-0,888, p < 0,01$) и содержанием свободного тестостерона.

К тому же была выявлена положительная корреляция между баллом МИЭФ стеариновой и линолевой кислот ($p=0,069, p=0,042$ соответственно).

В нашем исследовании через 24 нед терапии в группах I и II отмечено достоверное уменьшение концентрации СЖК. В контрольной группе, напротив, достоверного изменения свободных жирных кислот до начала программы снижения массы тела и через 24 нед наблюдения выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уменьшением СЖК и улучшением андрогенного статуса на фоне монотерапии сибутрамином и комбинированной терапии.

Снижение концентрации лептина и СЖК, по-видимому, снижает негативное влияние липотоксичности на эндотелий, что обеспечивает улучшение эректильной функции.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии снижения массы тела, а как следствие - уменьшения феномена липотоксичности - на андрогенный статус у мужчин с ожирением. Нами было показано, что программа по снижению веса недостаточно эффективна и что у мужчин с ожирением и ЭД необходимо проводить лекарственную терапию. Однако добавление к терапии препарата, направленного на улучшение эректильной функции, привело к незначительному отличию в баллах МИЭФ между группами. Таким образом, терапия сибутрамином оказалась высокоэффективной и достаточно безопасной при лечении мужчин с ожирением и нарушением половой функции.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Ю. 41 год. Женат, один ребенок. Жалобы на одышку, упадок сил, неспособность достигать и сохранять эрекцию, необходимую для совершения полового акта. В течение 2 лет лечился у уролога по поводу эректильной дисфункции. Перед каждым сексуальным контактом принимает препарат варденафил. За два года дозировка была увеличена с 10 до 20 мг. Сопутствующие заболевания: хронический бронхит, хронический тонзиллит. В связи с увеличением массы тела была рекомендована консультация эндокринолога.

Осмотр эндокринолога: Пациент отмечает увеличение массы тела с 18 лет, после того как перестал заниматься спортом, наибольшую прибавку отмечает последние 2-3 года. Пробовал самостоятельно худеть с помощью препарата орлистат, однако в связи с побочными эффектами (диарея, метеоризм) отказался от терапии. Эндокринологом было назначено обследование и лечение.

По результатам обследования отмечено выраженное абдоминальное ожирение, липомастия. По результатам лабораторного исследования выявлено незначительное повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, общего холестерина. Гормоны щитовидной железы в норме. Также отмечено снижение общего, свободного и биодоступного тестостерона.

Пациенту был назначен редуксин[®] в дозировке 10 мг. Далее дозировка была увеличена до 15 мг. Результаты лечения в течение 8 мес представлены на рисунке 3.15.

В результате лечения снизилась масса тела, уменьшилась окружность талии, увеличился уровень половых гормонов. По данным МИЭФ и AMS, улучшились

показатели половой функции. Пациент отметил прекрасное самочувствие, прибавку сил, пропала одышка, улучшился сон, перестал принимать варденафил. Планирует принимать редуксин* еще 2-4 мес.

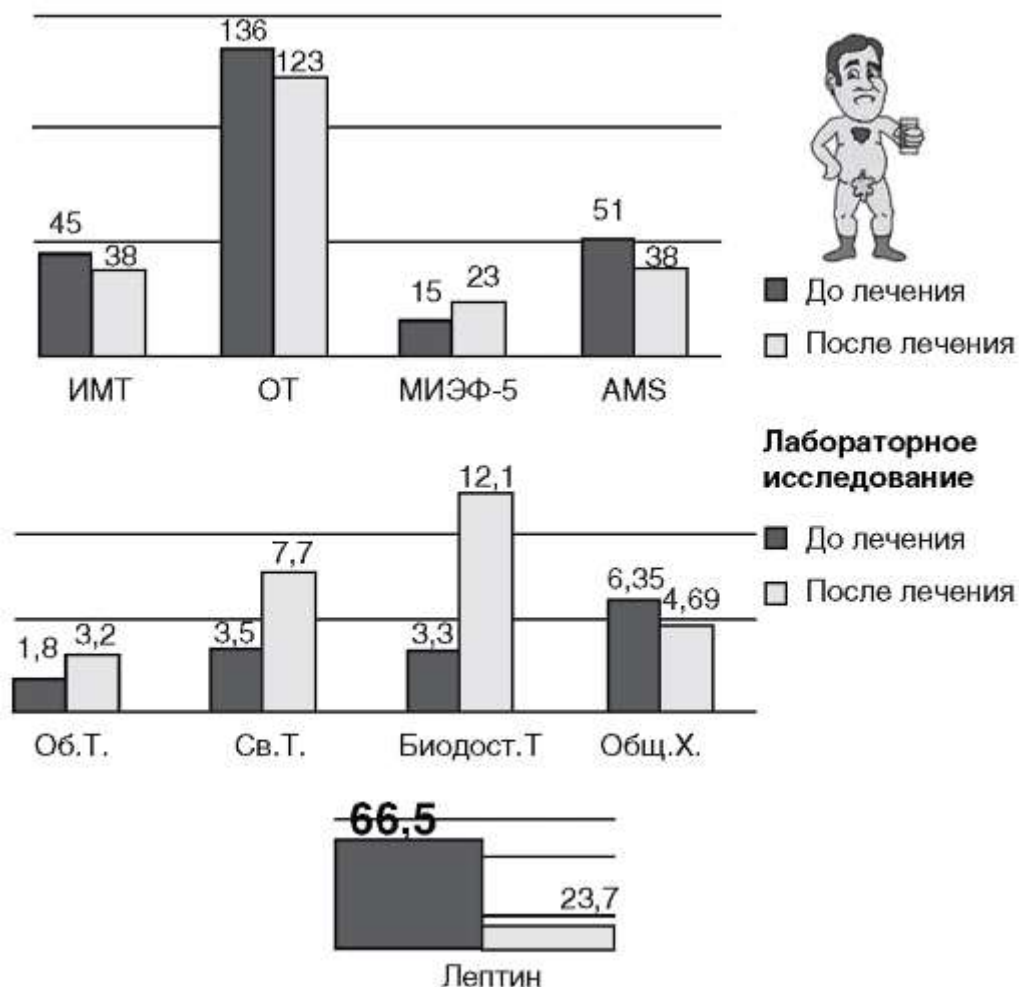


Рис. 3.15. Результаты лечения редуксином

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение является сложным расстройством, состоящим из многочисленных взаимосвязанных патофизиологических процессов включая дислипидемию, гипергликемию, инсулинорезистентность, липотоксичность и эндотелиальную дисфункцию. К тому же ожирение связано с рядом урологических заболеваний, включая почечнокаменную болезнь, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, ЭД, мужское бесплодие [61], приводящих к снижению качества жизни и долголетия.

Понимание патогенеза влияния повышенной концентрации СЖК и лептина на развитие ЭД у мужчин с ожирением позволит разработать новые методы лечения и профилактики данного расстройства.

Таким образом, опыт отечественных и зарубежных исследователей по этиологии, патогенезу и терапии ЭД на фоне ожирения свидетельствует о значительном прогрессе в плане выявления механизмов развития патологических процессов и способов их коррекции. Вместе с тем некоторые лечебные алгоритмы терапии нарушений половой функции у больных с ожирением требуют дальнейшего усовершенствования и уточнения.

Ожирение является важным фактором риска для многих распространенных заболеваний, включая ССЗ, СД 2-го типа, рак и ЭД. Жировая ткань производит ряд

адипокинов и цитокинов, которые влияют на эндотелиальные и метаболические функции, приводя к резистентности к инсулину и метаболическому синдрому. Отношения между ожирением, ЭД, липотоксичностью, глобулином, связывающим половые гормоны, и уровнем общего и свободного тестостерона являются сложными и часто вводят врача в заблуждение.

Революционным в лечении ЭД стало открытие ингибиторов ФДЭ-5. Однако мужчины с ожирением, как правило, хуже реагируют на данный тип терапии. Это связано с нарушением функции эндотелия у больных ожирением. Таким образом, необходимы дополнительные терапевтические стратегии, чтобы преодолеть эту проблему. Многие эксперты считают, что если ожирение, а также связанные с ним хронические болезни предотвратить, можно минимизировать их негативное воздействие на эректильную функцию. Показатели ЭД и ожирения улучшаются со снижением ИМТ. Так, у мужчин с ожирением может быть восстановлена сексуальная активность после коррекции образа жизни (регулярные физические упражнения, правильное питание) и снижения массы тела другими методами.

Общество на самом деле тратит огромную часть своих доходов на лечение хронических заболеваний, связанных с ожирением. Утверждение здорового образа жизни может уменьшить распространенность ожирения и вместе с ним и распространенность сексуальной дисфункции.

Список литературы

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. - Geneva: WHO, 1997 June 3-5.
2. The Evaluation of Sexual Disorders: Psychological and Medical Aspects. - N.Y.: Brunner/Mazel, 1983.
3. Lue T., Basson R., Rosen R. et al. Sexual medicine. Sexual dysfunction in men and women. Second international consultation on sexual dysfunction. - Paris: Health Publication, 2004.
4. Nicolosi A., Mo/ei/a E.D. J/., Shi/ai M. et al. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction // Urology. - 2003. - Vol. 61. - P. 201-206.
5. Prins J., Blanker M.N., Bohnen A.M. et al. Bosch. Prevalence of erectile dysfunction: a review of population based studies // Int. J. Impot. Res. - 2002. - Vol. 14, N 6. - P. 422-432.
6. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies // Lancet. - 2009. - Vol. 373, N 9669. P. 1083-1096.
7. Bray G.A. Medical consequences of obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2004. - Vol. 89. - P. 2583-2589.
8. Esposito K., Giugliano F., Di Palo C. et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial // JAMA. - 2004. - Vol. 291. - P. 2978-2984.
9. Esposito K., Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. - 2004. - Vol. 14. - P. 228-232.
10. Chudek J., Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction // Pharmacol. Rep. - 2006. - Vol. 58. - P. 81-88.

11. *Pietilainen K.H., Kannisto K., Korshennikova E. et al.* Acquired obesity increases CD and tumor necrosis factor-alpha and decreases adiponectin gene expression in adipose tissue: a study in monozygotic twins // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2006. - Vol. 91. - P. 2776-2781.
12. *Pietilainen K.H., Bergholm R., Rissanen A. et al.* Effects of acquired obesity on endothelial function in monozygotic twins // *Obesity.* - 2006. - Vol. 14. - P. 826-837.
13. *Sowers J.R.* Endocrine functions of adipose tissue: focus on adiponectin // *Clin. Cornerstone.* - 2008. - Vol. 8. - P. 32-40. *Ritchie S.A., Connell J.M.* The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* - 2007. - Vol. 17, N 4. - P. 319-326.
14. *Giugliano F., Esposito K., Di Palo C. et al.* Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokine levels in obese men // *J. Endocrinol. Invest.* - 2004. - Vol. 27. - P. 665-669.
15. *Jensen T.K., Andersson A.M., Jorgensen N. et al.* Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men // *Fertil. Steril.* - 2004. - Vol. 82. - P. 863-870.
16. *Gapstur S.M., Gann P.H., Kopp P. et al.* Serum androgen concentrations in young men: a longitudinal analysis of associations with age, obesity, and race. The CARDIA male hormone study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2002. - Vol. 11. - P. 1041-1047.
17. *Svartberg J., von Muhlen D., Schirmer H. et al.* Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study // *Eur. J. Endocrinol.* - 2004a. - Vol. 150. - P. 65-71.
18. *Svartberg J., von Muhlen D., Sundsfjord J. et al.* Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso Study // *Eur. J. Epidemiol.* - 2004b. - Vol. 19. - P. 657-663.
19. *Pasquali R., Casimiro F., Cantobelli S. et al.* Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men // *Metabolism.* - 1991. - Vol. 40. - P. 101-104.
20. *Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K. et al.* Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study // *Eur. J. Endocrinol.* - 2003. - Vol. 149. - P. 601-608.
21. *Kalyani R.R., Dobs A.S.* Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* - 2007. - Vol. 14. - P. 226-234.
22. *Дедов И.И., Калинин С.Ю.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: - Практическая медицина; 2006.
23. *Берштейн Л.М.* Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). - СПб.: Наука, 1988. - С. 48-61.
24. *Co/ona G., Mannucci E., Pet/one L. et al.* Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic // *Int. J. Impot. Res.* - 2006. - Vol. 16. - P. 190-197.
25. *Co/ona G., Mannucci E., Schulman C. et al.* Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction // *Eur. Urol.* - 2006. - Vol. 50. - P. 595-604.
26. *Co/ona G., Mannucci E., Pet/one L. et al.* NCEP-ATPIII-defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction // *J. Sex. Med.* - 2007. - Vol. 4. - P. 1038-1045.
27. *Tsao C.W., Hsu C.Y., Chou Y.C. et al.* Is obesity correlated with sexual function in young men? // *J. Androl.* - 2009. - Vol. 30. - P. 275-279.

28. *Isidori A.M., Caprio M., Stollo F. et al.* Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1999. - Vol. 84. - P. 3673-3680.
29. *Hammoud A.O., Gibson M., Peterson C.M. et al.* Obesity and male reproductive potential // *J. Androl.* - 2006. - Vol. 27. - P. 619-626.
30. *Kokkois P., Pi-Sunye/ F.X.* Obesity and endocrine disease // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* - 2003. - Vol. 32. - P. 895-914.
31. *Taish A.M., Saad F., Guay A.* The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance // *J. Androl.* - 2009. - Vol. 30, N 1. - P. 23-32.
32. *Rosmond R., Walleius S., Wangen P. et al.* A 5 year follow-up study of disease incidence in men with an abnormal hormone pattern // *J. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 254. - P. 386-390.
33. *Rosemary Basson.* Sexual Desire and Arousal Disorders in Women // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 354. - P. 1497-1506.
34. *Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al.* The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction // *Urology.* - 1997 Jun. - Vol. 49, N 6. - P. 822-830.
35. *Van Ahlen H., Heitler L.* *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction.* - Berlin, 1997. - P. 173-205
36. *De Benedis G., Fanciosi M., Belfiglio M. et al.* Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked // *Diabetes Care.* - 2002 Feb. - Vol. 25, N 2. - P. 284-289.
37. *Giugliano F., Maioino M., Bellastella G. et al.* Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes // *Int. J. Impot. Res.* - 2010. - Vol. 22, N 3. - P. 204-209.
38. *Грацианский Н.А.* // *Кардиология.* - 1998. - Т. 6, № 6. - С. 4-17.
39. *Kalinchenko S.Y., Kozlov G.I., Gontcha/ov N.P., Katsiya G.V.* Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone // *Aging Male.* - 2003. - Vol. 6. - P. 94-99.
40. *Matfin G.* New treatment for erectile dysfunction // *Fertil. Steril.* - 2003. - Vol. 80, suppl. 4. - P. 40-45.
41. *Zusman R.M., Pisant L.M., Bown J.M.* Effect of sildenafil citrate on blood pressure and heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medication // *J. Hypertens.* - 2000. - Vol. 18. - P. 1865-1869.
42. *Cheitlin M.D., Hutte/A.M., B/indis R.G.* Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee // 2002. - Vol. 25. - P. 1336-1339.
43. *Ковалев В.А., Королева С.В., Камалов А.А.* Фармакотерапия эректильной дисфункции // *Урология.* - 2000. - № 1. - С. 33-38.
44. *Щеплев П.А., Гвасалия Б.Р., Гарин Н.Н., Данилов И.А.* Опыт применения фитотерапии в лечении эректильной дисфункции; Профессиональная ассоциация андрологов России // *Андрология и генитальная хирургия.* - 2007. - № 3.45. *Борисов В.В.* Ингибиторы фосфодиэстеразы-5, сексуальные привычки мужчин и приверженность терапии // *Фарматека.* - 2011. - № 6. - С. 51.
46. *Pice A., Gazewood J.* Korean red ginseng effective for treatment of erectile dysfunction // *J. Fam. Pract.* - 2003. - Vol. 52. - P. 20-21.

47. *Hong B., Ji Y.H., Hong J.H.* A double-blind crossover study evaluating the efficacy of Korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report // *J. Urol.* - 2002. - Vol. 168. - P. 2010-2013.
48. *Choi Y.D., Rha K.H., Choi H.K.* In vitro and in vivo experimental effect of Korean red ginseng on erection // *J. Urol.* - 1999. - Vol. 162. - P. 1208-1211.
49. *Choi H.K., Seong D.H., Rha K.H.* Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction // *Int. J. Impot. Res.* - 1995. - Vol. 7. - P. 181-186.
50. *Teeguarden R.* The Ancient Wisdom of Chinese Tonic. - Warner Books, 1999. - P. 161-164.
51. *Chiu J.H., Chen K.K., Chien T.M.* Epimedium brevicornum Maxim extract relaxes rabbit corpus cavernosum through multitergets on nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate signaling pathway // *Int. J. Impot. Res.* - 2006. - Vol. 18, N 4. - P. 335-342.
52. *Shabsigh R., Padma-Nathan H., Gittleman M.* Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study // *Urology.* - 2000. - Vol. 55. - P. 109-113.
53. *Harmon W.J., Nehra A.* Priapism: diagnosis and treatment // *Mayo Clin. Proc.* - 1997. - Vol. 72. - P. 350-355.
54. *Padma-Nathan H., Hellstrom W.I., Kaiser F.E.* Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 336. - P. 1-7.
55. *Mancini A., Milardi D., Bianchi A. et al.* Increased estradiol levels in venous occlusive disorder: a possible functional mechanism of venous leakage // *Int. J. Impot. Res.* - 2005. - Vol. 17. - P. 239-242.
56. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Ожирения. - М.: МИА, 2004. - С. 203-206.
57. *Niskanen L., Laaksonen D.E., Punnonen K. et al.* Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome // *Diabetes Obes. Metab.* - 2004. - Vol. 6. - P. 208-215.
58. *Van Gaal L.F., Wauters M.A., Peiffer F.W., DeLeeuw I.H.* Sibutramine and fat distribution: is there a role for pharmacotherapy in abdominal/visceral fat reduction? // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* - 1998. - Vol. 22. - P. 38-40.
59. *Кондрашкина О.В., Верткин А.Л., Калинин С.Ю.* Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Влияние сибутрамина на половую функцию у мужчин с ожирением. - М., 2007. - С. 58-59.
60. <http://railis.ru/pochemu-rajlis/rezultaty-issledovaniy/>
61. *Gorbachinsky I., Akpinar H., Assimos D.G.* Metabolic syndrome and urologic diseases // *Rev. Urol.* - 2010 Fall. - Vol. 12, N 4. - P. e157-e180.

Глава 4. Рациональное питание при сахарном диабете 2-го типа: современные представления, принципы, нормативная база, практические рекомендации

А. С. Аметов, Х.Х. Шарафетдинов, О.А. Плотникова, Н.А. Черникова

«Не стоит более вопрос - кормить или не кормить больного. Как и чем кормить - вот вопрос»

Арвид Вретлинд

Рациональное (лечебное) питание - это фундамент, на котором основывается комплексная терапия СД. Многочисленные исследования и клинические наблюдения, проведенные во многих странах мира, убедительно демонстрируют, что правильно организованное и построенное на современных научных основах рациональное питание играет важную роль в оптимизации гликемического контроля, достижении компенсации метаболических нарушений, снижении риска развития сосудистых осложнений, улучшении качества жизни пациентов СД. Изменяя характер питания, можно регулировать обмен веществ в организме и тем самым активно воздействовать на течение болезни. Накопленный опыт свидетельствует, что диетотерапия - постоянно действующий и фактически беззатратный метод лечения, который позволяет повысить эффективность комплексного лечения СД и уменьшить потребность в дорогостоящих сахароснижающих препаратах.

Питание-это сложный процесс поступления, переваривания и усвоения в организме пищевых веществ. Великий физиолог И.П. Павлов говорил, что питание осуществляет древнюю связь, соединяющую все живые существа, в том числе и человека, со всей окружающей природой. «Пища, которая попадает в организм и здесь изменяется, распадается, вступает в новые комбинации и вновь распадается, олицетворяет собой жизненный процесс во всем его объеме». Из множества естественных факторов внешней среды, оказывающих на человека постоянные воздействия, только пища превращается в организме человека из внешнего во внутренний фактор, являясь единственным источником энергии и строительного материала для формирования сложных структур организма. Известно, что еще врачи и мыслители Древней Греции и Рима посвящали целые трактаты лечебным свойствам пищи. В правильном питании они видели источник здоровья, силы, бодрости и красоты. Врач Древней Греции Гиппократ, живший в 460-377 гг. до н.э., обращал большое внимание на лечебно-профилактическое действие пищи: «Сделайте пищу лекарством, и лекарством станет пища».

Современная наука о питании - это наука о превращении пищи в организме в энергию и структуры тела человека, наука об основных законах жизнедеятельности организма, рассматривает пищу как источник не только основных пищевых веществ (белки, жиры, углеводы) и незаменимых факторов питания (витамины, микроэлементы, незаменимые аминокислоты, ПНЖК), но и целого ряда жизненно необходимых минорных биологически активных компонентов (флавоноидов, индолов, фитостеролов и др.), играющих важную роль в регуляции функциональной активности органов и систем организма, а также в снижении риска развития алиментарно-зависимых заболеваний. Вот почему так важно знать правила и принципы рационального питания.

Рациональное питание (лат. *rationalis* - разумно обоснованный, целесообразный) - это правильно организованное и своевременное снабжение организма хорошо приготовленной, питательной и вкусной пищей, обеспечивающей полное удовлетворение физиологических потребностей организма в энергии, макро- и микронутриентах, необходимых для осуществления нормальной жизнедеятельности. Синонимом термина «рациональное питание» является термин «здоровое питание», который стал международным и широко используется в нашей стране в настоящее время. Здоровое

питание, основанное на потреблении разнообразных пищевых продуктов с учетом пола, возраста, физической активности, национальных традиций, способствует сохранению и укреплению здоровья, профилактики заболеваний, активному долголетию.

В соответствии со статьей 39 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» лечебное питание - питание, обеспечивающее удовлетворение физиологических потребностей организма человека в пищевых веществах и энергии с учетом механизмов развития заболевания, особенностей течения основного и сопутствующего заболеваний и выполняющее профилактические и лечебные задачи. Лечебное питание является неотъемлемым компонентом лечебного процесса и профилактических мероприятий, включает в себя пищевые рационы, которые имеют установленный химический состав, энергетическую ценность, состоят из определенных продуктов, в том числе специализированных продуктов лечебного питания, подвергаемых соответствующей технологической обработке.

Достижение хорошей компенсации обменных процессов невозможно без правильной организации и грамотного планирования питания, обеспечивающего снабжение организма необходимым количеством энергии и пищевых веществ, что позволяет удовлетворить потребности человека в отдельных эссенциальных (незаменимых) нутриентах. Дефицит или избыток макро- и микронутриентов обуславливает как непосредственное возникновение заболеваний (анемия, ожирение, эндемический зоб и др.) и снижение сопротивляемости организма к острым респираторным и инфекционным заболеваниям, так и создает условия для развития той или иной патологии (заболевания сердечнососудистой системы, обмена веществ, органов пищеварения и др.).

При построении диетического рациона для пациента СД должны быть учтены многие факторы, гарантирующие полноценность и сбалансированность их питания: выбор продуктов, их химический состав, количественные пропорции пищевых веществ, способ кулинарной обработки продуктов, применение поваренной соли и других вкусовых веществ, режим приема пищи и т.д. [1, 5, 6].

Современные представления о лечебном питании при СД не несут глобальных запретов, при этом в их основу положены знания биохимических законов, определяющих превращения пищевых веществ в организме здорового человека и особенности обменных процессов в организме больного, страдающего СД. Необходимо качественное обучение пациентов принципам лечебного питания с формированием у них правильных привычек в отношении питания и физической активности, позволяющих ему в союзе с врачом активно участвовать в лечебном процессе и эффективно управлять своим заболеванием. Вместе с тем анализ эффективности лечебных мероприятий при СД 2-го типа свидетельствует о недостаточном использовании метода диетотерапии в клинической практике. По данным ФГБНУ «НИИ питания», только 7% больных с СД 2-го типа постоянно соблюдают рекомендуемую диету. У основной массы больных выявляются избыточная калорийность рационов питания, высокое потребление животного жира и холестеринсодержащих продуктов, дефицит пищевых волокон (ПВ), ряда витаминов и микроэлементов. Нарушения структуры фактического питания и химического состава рациона являются неблагоприятным фактором, снижающим эффективность лечебно-профилактических мероприятий при СД 2-го типа [8].

Общепризнанно, что в зависимости от типа СД цели и задачи лечебного питания принципиально отличаются.

- При СД 2-го типа главной целью диетотерапии, которая рассматривается как необходимая составная часть лечения при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии, является достижение и поддержание нормальной массы тела,

что приводит к уменьшению инсулинорезистентности и улучшению компенсации углеводного обмена при этом заболевании. Без диетотерапии любое лечение обречено на низкую эффективность или неудачу.

• При СД 1-го типа питание пациента может быть полностью либерализовано, то есть обученный больной может потреблять разнообразную пищу. Главной целью в данном случае является научить пациента правильно подбирать дозу инсулина соответственно той пище, которую он потребляет.

Общими целями лечебного питания при СД являются:

- обеспечение организма необходимыми пищевыми веществами и энергией;
- уменьшение избыточной массы тела и степени ожирения;
- снижение и поддержание необходимого уровня базальной и постпрандиальной гликемии;
- достижение оптимального уровня липидных показателей крови (общего ХС, липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности, ТГ);
- снижение и/или нормализация артериального давления;
- предупреждение острых метаболических нарушений (гипогликемии, лакто- и кетоацидоза);
- снижение риска поздних осложнений, в том числе риска ССЗ;
- улучшение качества жизни пациентов.

Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что избыточное потребление жира и насыщенных жиров ассоциируется с повышенным риском развития нарушенной толерантности к глюкозе, более высоким уровнем базальной гликемии и инсулинемии. Увеличение пропорции НЖК в сывороточных липидах и фосфолипидах в мышцах тесно связано со снижением чувствительности к инсулину и повышенным риском СД 2-го типа. Напротив, увеличение потребления ПНЖК ю-3 сопровождается повышением чувствительности к инсулину и снижением риска развития СД 2-го типа.

Недостаточное поступление с пищей ПВ в структуре питания населения ассоциируется с риском развития алиментарно-зависимых заболеваний, в том числе и с СД 2-го типа. Долгое время ПВ рассматривались в качестве ненужного балласта, от которого старались освободить пищевые продукты для повышения их пищевой и биологической ценности. Неуклонное снижение потребления натуральных растительных продуктов (зерновых, овощей, фруктов, хлеба грубого помола) и повышение потребления рафинированных привело к значительному уменьшению количества ПВ в рационах питания, что является характерной чертой питания населения России в последние годы. Исследования последних лет показывают, что потребление продуктов с низким ГИ, независимое от содержания ПВ, не только сопровождается меньшим гликемическим ответом по сравнению с потреблением продуктов с высоким ГИ, но и ассоциируется с заметным улучшением гликемического контроля у больных СД 2-го типа.

Недостаточно изученными остаются вопросы, касающиеся протективной роли некоторых микронутриентов, в том числе магния, хрома и витамина Е, в развитии и прогрессировании этого заболевания.

Степень доказательности влияния алиментарных факторов на риск развития СД 2-го типа представлена в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Степень доказанности влияния алиментарных факторов на риск развития сахарного диабета 2-го типа [11]

Степень доказанности	Повышают риск	Снижают риск
1. Убедительное влияние	Избыточный вес и ожирение, особенно абдоминального типа	Снижение массы тела при ее избытке и ожирении
2. Возможное влияние	Насыщенные жиры	ПВ
3. Предполагаемое влияние	Общее количество потребляемых жиров Транс-изомеры жирных кислот	ПНЖК семейства со-3 Продукты с низким ГИ
4. Недостаточно данных	Злоупотребление алкоголем	Витамин Е Хром Магний

Наряду с высококалорийным питанием, избыточным потреблением животных жиров и рафинированных углеводов малоподвижный образ жизни и значительное уменьшение физической активности являются основными причинами увеличения количества больных ожирением, при котором β -клетки не могут в течение длительного времени адекватно секретировать достаточное количество инсулина для компенсации инсулинорезистентности. Значительное снижение физической активности рассматривается в качестве одной из причин роста заболеваемости СД 2-го типа в мире. С другой стороны, повышение физической активности ассоциируется не только с улучшением чувствительности к инсулину у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, но и со снижением частоты заболеваемости СД 2-го типа.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА

Общепризнанно, что оптимально сбалансированная диета больных СД 2-го типа базируется на принципах строгого контроля энергетической ценности диеты, количества и качественного состава белка, жира, углеводов, адекватного содержания витаминов, макро- и микроэлементов, соответствующих потребностям каждого конкретного больного [8, 10, 15, 16]. В свете последних данных нутрициологии (наука о питании здорового и больного человека) рекомендуется обогащение рациона ПВ, преимущественное использование в диете продуктов и блюд с низким ГИ, снижение ГИ диеты за счет обогащения рациона нутриентами, снижающих постпрандиальную гликемию [8, 11]. Важное значение в модуляции послепищевой гликемии придается изменению технологической обработки продуктов и блюд.

В рационе больных СД 2-го типа обеспечивается необходимое количество и оптимальное соотношение всех основных пищевых веществ, таких как белки, жиры и углеводы, а также микронутриентов (витаминов, минеральных веществ, микроэлементов), так как недостаточное или избыточное потребление одного из них может привести к нарушению контроля СД. Питание считается сбалансированным, если в сутки человек потребляет не менее 50% углеводов, не более 30% жиров и до 20% белков [1, 6]. При медикаментозной терапии инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами особое значение приобретает контроль за содержанием углеводов в рационе,

при сочетании СД и ожирения контроль энергетической ценности диеты, при диабетической нефропатии контролируется количество потребляемого белка, а при сочетании СД с атеросклерозом на фоне нарушений липидного обмена обеспечивается целенаправленная модификация жирового состава диеты.

Важнейшим принципом планирования питания при СД 2-го типа является выбор определенных продуктов, которые включаются в диетический рацион.

Принимая во внимание потребности пациентов с СД в пищевых веществах и энергии, некоторые международные и национальные диабетические организации ряда стран разработали рекомендации по уровню потребления основных пищевых веществ (табл. 4.2). Среди этих организаций - Американская диабетическая ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению СД, «Диабет Великобритании» (Diabetes UK) и Канадская диабетическая ассоциация. Как следует из таблицы 2, имеются незначительные различия в рекомендуемом соотношении макронутриентов, а также в определении уровня их потребления (как, например, для белка), но в целом в рекомендациях нет разногласий относительно содержания в диете белков, жиров, НЖК, МНЖК и ПНЖК и углеводов.

Таблица 4.2

Рекомендуемый некоторыми международными и национальными диабетическими организациями ряда стран уровень потребления основных пищевых веществ

Пищевые вещества	ADA (% от энергетической ценности диеты)	Европейская ассоциация по изучению СД (% от энергетической ценности диеты)	Diabetes UK (% от энергетической ценности диеты)	Канадская диабетическая ассоциация (% от энергетической ценности диеты)
Белки	15-20	10-20	<1 г/кг массы тела	15-20
Жиры	Индивидуальный подбор	25-35	<35	<30
НЖК	<7	<10	<10	<10
МНЖК	Индивидуальный подбор	60-70 углеводов и МНЖК	10-20 с/s- МНЖК	Следует включать в рацион при любой возможности
ПНЖК	~10	<10	n - 6 <10 n - 3, рыба 1 или 2 раза в неделю	<10
Углеводы	Индивидуальный подбор, высокое содержание ПВ, низкий GI	Индивидуальный подбор, 45-60 (углеводы + жиры в целом); высокое содержание ПВ, низкий GI	45-60 Особое значение придается продуктам с низким GI	50-60 Преимущественное потребление продуктов с низким GI

ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ДИЕТЫ

Повышение калорийности питания и энергетический дисбаланс оказывают выраженное влияние на состояние углеводного и липидного обмена, уровень артериального давления, систему гемокоагуляции. Увеличение избыточной массы тела и развитие ожирения на фоне высококалорийного питания, особенно висцеральный тип ожирения, сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к углеводам вплоть до манифестации СД 2-го типа. Установлено, что при ожирении I степени риск развития СД 2-го типа увеличивается в 3 раза, при средней степени ожирения - в 5 раз, при ожирении III степени - более чем в 10 раз. Повышение калорийности питания при СД 2-го типа не только сопровождается нарастанием гипергликемии, но и приводит к повышению уровня атерогенных фракций липидов крови - общего ХС, ЛПНП, липопротеинов очень низкой плотности, ТГ, что существенно увеличивает риск сосудистых осложнений. В частности, риск ИБС при сочетании таких факторов как избыточная масса тела и СД, увеличивается в 15 раз. Артериальная гипертензия в 2-3 раза чаще сочетается с увеличением избыточной массы тела и ожирением, обусловленными избыточно калорийным питанием.

Вместе с тем установлено, что при снижении массы тела у больных СД повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, снижается гиперинсулинемия и уменьшается продукция глюкозы печенью, что позволяет существенно уменьшить значимость тех факторов риска, которые лежат в основе сосудистых осложнений СД. Показано, что уменьшение массы тела на 5 кг сопровождается снижением уровня HbA_{1c} на 7% и гликемии натощак - на 15%. Потеря 10 кг массы тела сочетается со снижением уровня общего ХС на 10%, ХС ЛПНП на 15%, ТГ на 30% и увеличением содержания ХС ЛПВП на 8%. На каждый потерянный 1% избыточной массы тела систолическое давление снижается на 1 мм рт.ст., диастолическое - на 2 мм рт.ст. Снижение избыточной массы тела на 9 кг уменьшает смертность, связанную с СД, на 30-40%. Таким образом, снижение массы тела является первостепенной задачей для достижения компенсации метаболических нарушений у больных СД 2-го типа.

Общепризнанно, что основным требованием при построении диетического рациона больных СД 2-го типа с избыточной массой тела и ожирением является ограничение калорийности диеты, степень снижения которой определяется индивидуально и зависит как от выраженности ожирения, наличия сопутствующих заболеваний и возраста больных, так и от их физической активности.

Оптимальным следует считать умеренное ограничение калорийности диеты, составляющее 500-1000 ккал в сутки: рекомендуется использование диет с калорийностью в 1500 ккал/сут (мужчины) и 1200 ккал/сут (женщины). Потребность в энергии может определяться по результатам непрямой калориметрии с учетом физической активности пациента. Увеличение отрицательного энергетического баланса на фоне повышения физической активности больных (плавание, дозированная ходьба, лечебная физкультура) обеспечивает снижение массы тела в среднем на 0,5-1 кг/нед. Равномерное распределение калорийности диеты в основные и дополнительные приемы пищи позволяет благоприятно влиять на нарушения углеводного, липидного и других видов обмена при СД 2-го типа.

В целях повышения энергетического дисбаланса для активации потери веса рекомендуется использование гипокалорийных разгрузочных дней 1-2 раза в неделю: мясных - 400 г отварного мяса, приготовленного без соли, с включением овощного (кроме картофеля) гарнира (по 100 г), равномерно распределяемых в течение дня; рыбных - вместо мяса используется рыба в том же количестве; творожных - 500 г свежего, лучше обезжиренного творога, который делится на 5 равных порций, со 100 мл молока или обезжиренного кефира или некрепкого чая. В дни разгрузок необходимо уменьшить дозу

пероральных сахароснижающих средств и инсулина с целью снижения риска возникновения гипогликемии.

Длительное ограничение калорийности (менее 1200 ккал/день) не имеет больших преимуществ перед умеренной степенью калорической редукции, хуже переносится и чаще нарушается больными, а с другой стороны, может сопровождаться гипогликемией и обострением сопутствующих заболеваний (язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменной болезни и др.).

У больных СД 2-го типа с нормальной массой тела калорийность рациона должна соответствовать физиологическим потребностям с учетом энергетических затрат организма, что составляет в среднем 2000-2500 ккал/день для этого контингента больных.

УГЛЕВОДЫ

Углеводы являются обязательным компонентом пищи, играющим важную роль в питании человека, сохранении здоровья и профилактике основных заболеваний.

Основное значение углеводов - обеспечение потребностей организма в энергии, которая освобождается в результате непрерывно протекающих процессов биологического окисления. Незначительная их часть откладывается (депонируется) в виде запасов (гликогена) в печени, мышцах и других тканях, но эти запасы невелики. Известно, что при окислении 1 г углеводов в организме образуется 4 ккал. Углеводы служат также пластическим материалом: они входят в состав многих гормонов, ферментов, протромбина и других биологически активных веществ. Кроме этого, углеводы пищи являются основным фактором, определяющим величину постпрандиальной гликемии у больных СД.

Углеводы в зависимости от степени их полимеризации подразделяются на три основные группы: сахара, олигосахариды и полисахариды (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Классификация углеводов

Классификационные группы	Подгруппы	Производные
Сахара (1-2 мономера)	Моносахариды	Глюкоза, фруктоза, галактоза
	Дисахариды	Сахароза, лактоза
	Полиолы	Сорбит, маннит
Олигосахариды (3-9 мономеров)	Мальтоолигосахариды	Мальтодекстрины
	Другие олигосахариды	Раффиноза, стахиоза, фруктоолигосахариды
Полисахариды (более 9 мономеров)	Крахмал	Амилоза, амилопектин, модифицированные крахмалы
	Некрахмальные полисахариды	Целлюлоза (клетчатка), гемицеллюлоза, пектин

Моносахариды - простые представители углеводов, не расщепляющиеся при гидролизе, представлены в питании глюкозой (виноградный сахар), фруктозой, галактозой. В свободном виде глюкоза постоянно содержится в крови в определенной концентрации, обеспечивая энергетическим материалом различные клетки, органы и системы организма. Источником моносахаридов являются многие фрукты, ягоды, мед. К числу дисахаридов, которые наиболее важны для человека, относятся сахароза, лактоза, мальтоза. Сахароза (тростниковый сахар) состоит из одной молекулы глюкозы и одной молекулы фруктозы, на которые она распадается под влиянием ферментов пищеварительного тракта. Основными источниками сахарозы служат сахар, кондитерские изделия, варенье, мороженое, сладкие напитки. Лактоза (молочный сахар) состоит из соединенных молекул глюкозы и галактозы, на которые она расщепляется перед всасыванием в кишечнике ферментом лактазой.

Лактоза содержится в молочных продуктах. Мальтоза, или солодовый сахар, состоит из двух молекул глюкозы, содержится в меде, экстракте из солода (патоке мальтозной), пиве. Моно- и дисахариды обладают сладким вкусом, в связи с чем их называют также сахарами.

Олигосахариды представлены соединениями, содержащими небольшое количество мономеров. Важнейшими в биологическом плане являются мальтодекстрины, фрукто-олигосахариды и др.

Третья важнейшая группа углеводов - полисахариды (греч. «поли» - много), или сложные углеводы, образованные из большого числа мономеров, в качестве которых выступают остатки моносахаридов. Полисахариды подразделяются на перевариваемые и неперевариваемые. В первую группу входят крахмал растений и животный крахмал (гликоген), которые сравнительно легко расщепляются ферментами пищеварительной системы с образованием глюкозы. Переваривание крахмала начинается в ротовой полости под действием фермента слюны - амилазы, завершается в кишечнике под действием его пищеварительных соков и сока поджелудочной железы. Крахмалами, составляющими около 80-90% всех углеводов в питании человека, богаты зерновые продукты, мука пшеничная и ржаная, хлеб и хлебобулочные изделия, крупы, макаронные изделия, бобовые, картофель. В последние годы широкое применение в пищевой промышленности находят модифицированные крахмалы, которые по своим свойствам (гидрофильность и др.) отличаются от свойств натурального крахмала пищевых продуктов.

Ко второй группе относятся полисахариды, основным свойством которых является их неперевариваемость ферментами пищеварительного тракта. Эту группу веществ называют ПВ, включающими в себя целлюлозу (клетчатку), гемицеллюлозу, пектиновые вещества. Роль ПВ в организме велика: они участвуют в формировании объема съеденной пищи, способствуют возникновению во время еды чувства сытости, необходимы для нормального функционирования кишечника, для предупреждения запоров, участвуют в удалении из организма конечных продуктов обмена. Недостаток ПВ в питании сопровождается ростом функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и ассоциируется с развитием заболеваний нарушенного обмена, таких как СД, желчнокаменная болезнь, атеросклероз, ИБС и др. ПВ принято подразделять на растворимые и нерастворимые. Растворимые волокна (пектины, гемицеллюлозы, камеди и др.) содержатся преимущественно в овощах, фруктах, бобовых; нерастворимые волокна (целлюлоза и др.) - в зерновых продуктах.

Одним из основных требований, предъявляемых к диетотерапии при СД, является резкое ограничение или исключение из рациона быстро всасываемых рафинированных моно- и дисахаридов. Как известно, содержащиеся в пище моно- и дисахариды играют существенную роль в модуляции послепищевой гликемической реакции у больных СД, при этом различия в скорости всасывания и метаболизме простых сахаров обуславливают

разную степень повышения послепищевой гликемии после их потребления. Наиболее быстрое и резкое повышение уровня сахара в крови отмечается после потребления глюкозы или сахарозы. Фруктоза всасывается медленнее, быстрее метаболизируется в печени и, как показывают исследования, потребление фруктозы приводит к существенно меньшему повышению послепищевой гликемии у больных СД 2-го типа по сравнению с потреблением того же количества глюкозы или сахарозы. Абсорбция фруктозы в кишечнике повышается, если она потребляется вместе с другими сахарами или крахмалом. Однако побочные эффекты фруктозы - повышение уровня ТГ, мочевой кислоты, лактата, - лимитируют ее применение в лечебном питании при СД. Количество фруктозы в диете при СД 1-го типа регламентируется и не превышает 0,75 г/кг массы тела в день. Традиционно используемые в диетотерапии СД такие сахарозаменители, как сорбит, ксилит и др., в значительно меньшей степени повышают уровень глюкозы в крови у больных СД по сравнению с простыми сахарами (глюкозой, сахарозой). Однако из-за неблагоприятного влияния полиолов на функциональное состояние желудочнокишечного тракта (урчание, вздутие, тяжесть в животе, поносы) рекомендуемая доза ксилита и сорбита составляет 30-40 г в день, на один прием - не более 15 г. В последние годы большой научный и практический интерес представляют данные об относительно новом сахарозаменителе - изомальте, представляющем собой смесь двух дисахаридных спиртов - глюкоманнита и глюкосорбита. Изомальт используется при производстве кондитерских изделий для больных СД более чем в 40 странах мира.

На рис. 4.1 и 4.2 представлена динамика постпрандиальной гликемии у больных СД 2-го типа при потреблении моно- и дисахаридов, полиолов и кукурузной патоки.

Из рис. 4.1 видно, что потребление фруктозы в количестве 30 г сопровождается заметно меньшим повышением постпрандиальной гликемии по сравнению с эквивалентным количеством сахарозы или меда. Как известно, метаболизм фруктозы в организме осуществляется более простым способом, чем глюкозы, и на 1-м этапе превращения фруктозы во фруктозо-1-фосфат не зависит от инсулина. Этим обстоятельством, а также значительно более медленным всасыванием фруктозы сравнительно с глюкозой в кишечнике объясняется снижение постпрандиальной гликемии после потребления фруктозы. Потребление сахарозы, представляющей собой дисахарид, в состав которого наряду с фруктозой входит глюкоза, сопровождается достаточно выраженной послепищевой гликемической реакцией у наблюдаемых больных, преимущественно через 30 и 60 мин после нагрузки. При потреблении меда, являющегося одним из основных пищевых источников свободной фруктозы, уровень глюкозы в крови повышается в большей степени через 30 мин после нагрузки, чем при потреблении фруктозы.

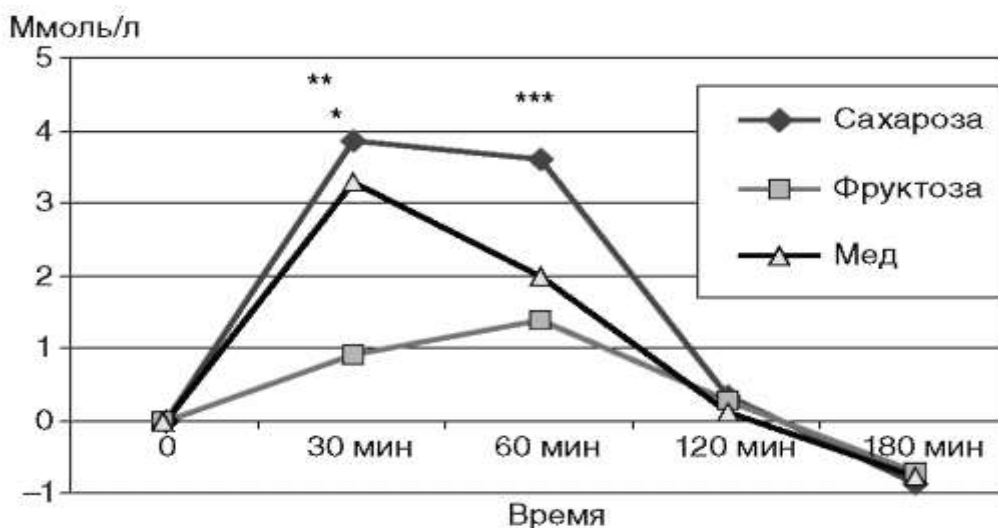


Рис. 4.1. Динамика постпрандиальной гликемии (в ммоль/л от исходного уровня) у больных СД 2-го типа при потреблении фруктозы, сахарозы и меда * - $p < 0,001$ - различие между потреблением фруктозы и сахарозы; ** - $p < 0,01$ - различие между потреблением фруктозы и меда; *** - $p < 0,05$ - различие между потреблением сахарозы и меда

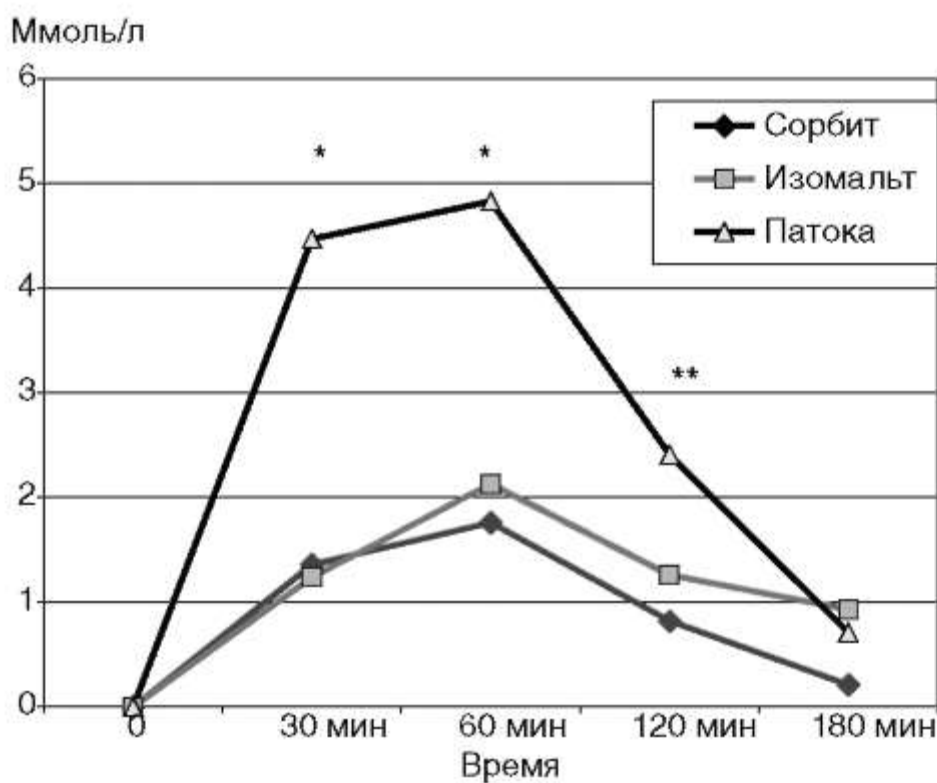


Рис. 4.2. Динамика постпрандиальной гликемии (в ммоль/л от исходного уровня) у больных СД 2-го типа при потреблении сорбита, изомальта и кукурузной патоки * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,05$ - различие между потреблением сорбита и патоки; между потреблением изомальта и патоки

Из рис. 4.2 следует, что потребление сорбита и изомальта сопровождается заметно меньшим повышением постпрандиальной гликемии у больных СД 2-го типа по сравнению с кукурузной патокой, содержащей 55% моно- и дисахаридов и 45% крахмала, часто используемой при производстве кондитерских изделий.

Химическая структура крахмала также играет существенную роль в модуляции постпрандиальной гликемии у больных СД 2-го типа. Крахмал представляет собой полимер глюкозы (гомополисахарид), состоящий из двух соединений: амилозы и амилопектина. Амилоза имеет преимущественно линейную структуру, амилопектин является полимером с высокоразветвленной цепью. Соотношение двух составных частей крахмала различно в разных углеводсодержащих продуктах, но обычно амилозы в большинстве крахмалов меньше, чем амилопектина. Скорость переваривания крахмала зависит от соотношения в его структуре амилозы и амилопектина, так как амилоза расщепляется медленнее амилопектина. Поэтому различия в соотношении амилозы и амилопектина в продуктах влияют на величину послепищевой гликемической реакции: бобовые, содержащие в структуре крахмала 30-40% амилозы, вызывают меньший послепищевой гликемический ответ по сравнению со злаковыми, которые содержат 15-25% амилозы. Сырой крахмал, имеющий вид гранул, так же как крахмал необработанных продуктов, нерастворим в воде и малодоступен для переваривания гидролитическими ферментами. В процессе нагревания в присутствии воды гранулы крахмала набухают и распадаются (желатинизация), что обеспечивает доступность крахмала для ферментов

пищеварительного тракта. Между степенью желатинизации, скоростью гидролиза крахмала и выраженностью гликемической реакции существует прямая зависимость. Длительное время полагали, что крахмал легко переваривается и абсорбируется в тонком кишечнике. Последние данные нутрициологии показывают, что определенная часть крахмала злаковых и бобовых (до 20%) не подвергается воздействию гидролитических ферментов, увеличивая в кишечнике количество неабсорбированных компонентов пищи. Эта фракция крахмала, которая не учитывается при определении пищевой ценности углеводсодержащих продуктов, получила название резистентного крахмала. Современная классификация различных типов крахмала представлена в табл. 4.4.

Таблица 4.4

Современная классификация различных типов крахмала

Типы крахмала	Источник	Скорость гидролиза крахмала в тонкой кишке
Быстро перевариваемый крахмал	Большинство традиционно приготовленных продуктов	Быстрая и полная
Медленно перевариваемый крахмал	Большинство сырых продуктов. Макароны изделия	Медленная, но полная
Резистентный крахмал (RS ₁ , RS ₂ , RS ₃)	Необработанные или частично обработанные злаковые и бобовые. Сырой картофель, незрелые бананы. Некоторые традиционно приготовленные продукты (хлеб, картофель и др.) при их длительном хранении, высушивании и т.д.	Крахмал недоступен для переваривания

Поскольку углеводы являются единственными из пищевых веществ, способными непосредственно повышать уровень глюкозы в крови, то при формировании углеводного состава диеты при СД 2-го типа особое внимание следует уделить обеспечению адекватного количества и качественного составу углеводов. В диете обеспечивается общее количество углеводов, составляющее 50-55% от общей калорийности рациона, с преимущественным содержанием сложных, медленно всасывающихся углеводов и максимальным ограничением или исключением быстро всасывающихся моно- и дисахаридов.

При формировании углеводной части рациона для больных СД 2-го типа следует учитывать также влияние сложных и простых углеводов на липидные показатели крови. Не отмечено нарастания гиперлипотеинемии при использовании в качестве источника углеводов крахмала. Избыточное потребление рафинированных сахаров (глюкоза, сахароза и др.) сопровождается неблагоприятными изменениями липидного спектра крови. Глюкоза, увеличивая всасывание жира, стимулирует пищевую гиперлипотеинемии. Исключение из рациона рафинированных углеводов сопровождается снижением сывороточного уровня липопротеинов очень низкой плотности и ТГ - независимых факторов риска сосудистых осложнений при СД 2-го типа.

Таким образом, в диете больных СД 2-го типа необходимо обеспечить общее количество углеводов, составляющее 50-55% от общей калорийности диеты, с преимущественным содержанием сложных медленно всасывающихся углеводов и

максимальным исключением быстро всасывающихся рафинированных моно- и дисахаридов.

Преимущественными источниками углеводов в диете больных СД 2-го типа являются растительные продукты - зерновые, крупы, овощи и фрукты (рис. 4.3, см. цв. вклейку).

ПВ - неоднородная группа высокомолекулярных биополимеров растительного происхождения с разной химической структурой и различными физико-химическими свойствами, определяющими их биологическое действие. К ПВ относятся целлюлоза, гемицеллюлозы, пектин, камеди (гумми), лигнин. Биологические эффекты ПВ в значительной мере зависят от их влагоудерживающей, сорбционной, ионообменной активности. ПВ оказывают гипогликемическое и гипохолестеринемическое действие, корректируют моторно-эвакуаторную функцию толстой кишки, микробную экологию кишечника и литогенный потенциал желчи. Гипогликемическое и гиперхолестеринемическое действие оказывают преимущественно образующие гель или растворимые ПВ, такие как пектин, растворимые гемицеллюлозы, камеди. Добавление к углеводной нагрузке растворимых ПВ сопровождается снижением постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии, уменьшением глюкозурии, повышением толерантности к углеводам у больных СД. Гипогликемический эффект растворимых ПВ объясняется различными механизмами, в том числе замедлением моторно-эвакуаторной функции желудка и увеличением времени транзита пищевого комка по тонкому кишечнику; уменьшением доступности углеводов для пищеварительных ферментов; снижением секреции и уменьшением активности ферментов поджелудочной железы; влиянием ПВ на секрецию гастроинтестинальных гормонов; улучшением периферической чувствительности к инсулину; образованием в толстой кишке короткоцепочечных жирных кислот, подавляющих глюконеогенез в печени. Поэтому гуар и пектин традиционно используются в диетотерапии при СД [5]. Лигнин, целлюлоза не оказывают гипогликемического эффекта, у пшеничных отрубей этот эффект менее выражен, чем у ячменных. Основными источниками ПВ являются натуральные растительные продукты - зерновые, крупы, овощи, фрукты, ягоды. В качестве дополнительных источников ПВ в диетологической практике используются пищевые отруби (пшеничные, ржаные, ячменные, овсяные), химически чистый пектин, метилцеллюлоза, гумми, β -глюкан. Широкое включение в диету круп (овсяной, гречневой, перловой, пшенной), диетических сортов хлеба из цельного зерна с добавлением ПВ, овощей (кроме картофеля), фруктов, ягод, добавление 2-5 столовых ложек отрубей позволяет полностью обеспечить потребность больных СД 2-го типа в ПВ, которая составляет 30-40 г/день. При показаниях количество ПВ в диете может быть увеличено до 60 г/сутки преимущественно за счет дополнительных источников растворимых ПВ (химически чистый пектин, метилцеллюлоза, β -глюкан). Избыточное потребление ПВ (более 60 г/сутки), особенно растворимых, сопровождается снижением всасывания незаменимых макро- и микроэлементов - кальция, магния, железа, меди, цинка и ряда водорастворимых витаминов.

Гликемический индекс продукта и блюда

В последние годы при построении диетических рационов для больных СД 2-го типа, наряду с обеспечением оптимальной сбалансированности углеводного состава и их равномерным распределением во все приемы пищи, важное значение придается снижению послепищевой гликемической реакции за счет преимущественного использования в диете продуктов и блюд с низким ГИ. Клинический опыт свидетельствует, что послепищевой гликемический эффект продукта не всегда зависит от его химического состава и содержания углеводов. Послепищевая гликемическая реакция для каждого углеводсодержащего продукта настолько индивидуальна, что исследуется экспериментально. Для количественной оценки послепищевой гликемической реакции

любого пищевого продукта предложен такой показатель, отражающий скорость усвоения углеводов из кишечника в кровь, как ГИ продукта. Чем быстрее расщепляется продукт, тем выше его ГИ.

ГИ позволяет провести сравнение гликемического эффекта различных пищевых продуктов, содержащих равное количество углеводов, и классифицировать их в зависимости от выраженности послепищевое гликемического действия. Преимущественное использование в диете продуктов и блюд с низким ГИ - современная тактика диетотерапии, позволяющая добиться лучшей компенсации метаболических нарушений при СД 2-го типа [11].

ГИ продукта определяется как отношение площади под гликемической кривой, полученной после потребления пищевого продукта, содержащего 50 г углеводов, к площади под гликемической кривой, полученной после потребления пищевого стандарта (глюкоза или пшеничный хлеб), умноженное на 100. По общепринятой методике для определения ГИ в качестве пищевого стандарта используется традиционный пшеничный хлеб в количестве, соответствующем 50 г углеводов. ГИ пшеничного хлеба принят за 100%. Исходя из этого, все углеводсодержащие продукты делятся на продукты с низким ГИ, равным 55% и менее, средним ГИ в пределах 56-69% и высоким ГИ, выше 70%. Чем выше ГИ продуктов и блюд, тем быстрее и больше после их употребления в крови увеличивается содержание глюкозы, требующей для своего усвоения инсулина. При низких значениях ГИ продуктов и блюд глюкоза в кровь поступает медленнее, более равномерно, что требует меньшего количества инсулина.

Исследования последних лет показывают, что на величину ГИ углеводсодержащего продукта, наряду с количеством углеводов, существенное влияние оказывает их качественный состав, количество и качественный состав белка, жира, ПВ, содержащихся в продуктах, наличие в них так называемых антинутриентов (сапонинов, лектинов, танинов, ингибиторов α -гликозидазы и др.), способы технологической обработки продуктов и т.д. Факторы, влияющие на ГИ углеводсодержащего продукта, представлены на рис. 4.4 (см. цв. вклейку).

Так, существенные различия в динамике постпрандиальной гликемии у больных СД 2-го типа отмечаются после потребления одного и того же количества углеводов из разных продуктов, из одних и тех же продуктов, но с различной технологической обработкой, при сочетании углеводов в продукте и блюде с другими пищевыми веществами (белок, ПВ) и некоторыми биологически активными добавками к пище. Практически все крупяные блюда в виде рассыпчатых каш вызывают меньшее повышение постпрандиальной гликемии по сравнению со стандартной углеводной нагрузкой пшеничным хлебом. Наиболее низкие значения ГИ отмечены у гречневой и перловой (ячневой) каш, что, вероятно, связано с особенностями аминокислотного состава белка гречихи (высокое содержание аргинина, обладающего стимулирующим влиянием на секрецию инсулина) и высоким содержанием в перловой крупе растворимых гемицеллюлоз (β -глюкана) и хрома. Достаточно выраженное снижение постпрандиальной гликемии отмечено у новых сортов диетического хлеба из композитных мучных смесей с добавлением ячменной муки, при обогащении хлебобулочных изделий ПВ за счет включения ячменных отрубей, свекловичного жома и чесночного порошка. Меньшее повышение постпрандиальной гликемии вызывают макаронные изделия из пшеничной муки по сравнению с пшеничным хлебом, что обусловлено большей плотностью пшеничной муки в макаронах и меньшей доступностью крахмала для гидролитических ферментов по сравнению с хлебом. Сравнительная оценка постпрандиальной гликемии у больных СД 2-го типа под влиянием различных соотношений моно- и дисахаридов в напитках свидетельствует, что более предпочтительными для использования в диетотерапии больных СД 2-го типа являются фруктовые напитки с мякотью (нектары), содержащие ПВ, в том числе растворимые (пектин); они вызывают значительно меньшую

постпрандиальную гликемию по сравнению с аналогичными соками без мякоти. Практически полное отсутствие гипергликемической реакции наблюдается после потребления прохладительных напитков с подсластителями (аспартам, цикламат, сахарин).

Проведенные исследования показывают, что целенаправленное снижение ГИ диеты позволяет не только повысить эффективность диетотерапии в коррекции постпрандиальной и базальной гипергликемии, но и оптимизировать химическую структуру диеты за счет снижения в ней количества жира, увеличения содержания ПВ, особенно растворимых, и уменьшения калорийности рациона, что способствует заметному восстановлению всего комплекса метаболических нарушений при СД 2-го типа.

Классификация углеводсодержащих продуктов в зависимости от величины их ГИ представлена в табл. 4.5.

Таблица 4.5

Классификация углеводсодержащих продуктов в зависимости от величины гликемического индекса

Продукты	ГИ
Хлебобулочные изделия	
Ржаной хлеб	53
Хлеб с ячменной мукой	61,6
Хлеб с добавлением пшеничных отрубей	79,4
Хлеб с соевым белком	79,7
Пшеничный хлеб	100
Крупы, макаронные изделия	
Гречневая крупа	62,5
Перловая крупа	68,6
Геркулес	86
Спагетти (вермишель)	60,3
Макароны	64,0
Овощи, бобовые	
Фасоль	43
Чечевица	44,4
Морковь	68

Окончание табл. 4.5

Продукты	ГИ
Свекла	91
Картофель (отварной)	121
Фрукты, ягоды	
Вишня	32
Слива	34
Яблоки	52
Апельсин	62
Бананы	83

Вывод из всего сказанного следующий: для людей с нормальной массой тела рекомендуется потребление продуктов с низким ГИ, не ограничивая при этом калорийность питания; а пациентам с избыточной массой тела или ожирением следует не только ограничить энергетическую ценность рациона, но и преимущественно использовать в диете продукты и блюда с низким ГИ. На научной конференции ADA в 2000 г. говорилось: «Данные о ГИ противоречат старым диетическим догмам, согласно которым большинство сладких продуктов и блюд вызывают более высокий и быстрый подъем глюкозы в крови, чем крахмалосодержащие продукты». В разработанных ADA рекомендациях по питанию (2006) и в «Стандартах медицинской помощи при СД» (2007), наоборот, было указано на отсутствие убедительных данных о том, что диета, составленная из продуктов с низким ГИ, уменьшает риск развития СД или доказанно улучшает его течение. Тем не менее существуют доказательства того, что диета с низким ГИ достоверно снижает уровень HbA1c на 0,43% по сравнению с диетами с высоким ГИ [11].

ЖИРЫ

Одной из целей диетической терапии при СД 2-го типа является нормализация липидных показателей крови, повышенный уровень которых рассматривается в качестве ведущего патогенетического фактора в формировании атеросклеротического поражения сосудов. Наиболее характерными нарушениями липидного спектра крови при СД 2-го типа является гипертриглицеридемия, сниженная концентрация ХС ЛПВП и качественные изменения липопротеинов (изменение размера и плотности ЛПНП, окисленные ЛПНП). Повышение атерогенных и снижение антиатерогенных липопротеинов тесно связано с нарушенным углеводным обменом - гипергликемией, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, что приводит к увеличению риска развития атеросклероза при СД, который в 4-5 раз выше, чем в общей популяции.

В течение длительного времени рекомендации относительно жировой части рациона больных СД характеризовались значительным увеличением общего количества жира в диете (более 40% от общей калорийности рациона). Многочисленные эпидемиологические исследования и клинические наблюдения убедительно показали, что несбалансированность жирового компонента диеты по количеству и по качественному составу жира не только повышает риск развития нарушения толерантности к глюкозе и

СД, но и усугубляет метаболические нарушения при СД, способствует возникновению и прогрессированию сосудистых осложнений.

Установлено, что увеличение потребления животного жира (40% от общей калорийности рациона), содержащего большое количество НЖК и ХС, особенно на фоне дефицита ПНЖК, коррелирует с увеличением заболеваемости и смертности от ССЗ. Избыточное поступление с пищей НЖК и трансизомеров жирных кислот сопровождается повышением уровня общего ХС, ХС ЛПНП, ХС липопротеинов очень низкой плотности, ТГ и снижением ХС ЛПВП в крови, неблагоприятно влияет на метаболизм эссенциальных жирных кислот и синтез простагландинов.

Согласно современным рекомендациям, модификация жировой части рациона для больных СД 2-го типа включает в себя уменьшение общего количества жира до 30% от суточной калорийности, снижение количества НЖК менее 7% от общей калорийности, уменьшение потребления ХС до 200 мг/сут, обогащение диеты МНЖК, ПНЖК семейства ю-3, фосфолипидами и фитостеринами, ограничение потребления трансизомеров жирных кислот.

Снижение количества НЖК в диете больных СД 2-го типа при одновременном уменьшении потребления ХС является важным условием для обеспечения гиполипидемического эффекта диетотерапии, особенно у больных СД 2-го типа с повышенным уровнем ХС ЛПНП в крови. Уменьшение потребления ХС с пищей на 100 мг сопровождается снижением концентрации общего ХС в крови, в среднем на 0,21-0,26 ммоль/л.

МНЖК длительное время рассматривались в качестве жировых источников рациона, практически не оказывающих влияния на уровень липидов крови. Вместе с тем в работах последних лет показано, что замена части НЖК МНЖК или обогащение диеты МНЖК приводит к столь же эффективному уменьшению содержания общего ХС и ХС ЛПНП, как и применение низкожировой диеты или диеты, обогащенной ПНЖК. Одновременно констатировано повышение уровня ХС ЛПВП при увеличении в диете количества МНЖК до 20% от общей калорийности рациона. Известно, что распространенность ИБС в странах Средиземноморского региона, население которых потребляет преимущественно оливковое масло (основной источник МНЖК), является низкой, несмотря на увеличение общего количества жира в их пищевом рационе. На долю МНЖК в диете больных СД 2-го типа должно приходиться 10-15% от общей калорийности диеты.

ПНЖК относятся к незаменимым факторам питания, так как они не синтезируются в организме. Дефицит ПНЖК вызывает значительные нарушения в структуре и функции клеточных мембран, внутриклеточном метаболизме, биосинтезе эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов). По своему химическому строению они делятся на два основных класса: ПНЖК семейств ю-6 и ю-3, различающиеся расположением первой двойной связи у 6-го или 3-го атома углерода. К числу ПНЖК семейства ю-6 относятся линолевая кислота (18:2 n-6), содержащаяся преимущественно в растительных маслах (подсолнечное, кукурузное, хлопковое), и важнейший продукт ее метаболизма арахидоновая кислота (20:4 n-6). Главными представителями ПНЖК семейства ю-3 являются α -линоленовая кислота (18:3 n-3), содержащаяся в некоторых растительных маслах (льняное, соевое, рапсовое, горчичное и др.), орехах, зеленых овощах, и ее длинноцепочечные ненасыщенные аналоги - эйкозопентаеновая и докозагексаеновая кислоты, присутствующие в основном в жире морских рыб, млекопитающих, моллюсках, морских растениях, фитопланктоне.

ПНЖК обладают достаточно выраженным гиполипидемическим действием, что проявляется в снижении уровня общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ в сыворотке крови, снижении синтеза ЛПНП в печени, а также уменьшают атерогенное действие рафинированных

углеводов. Количество ПНЖК в диете увеличивается до 7-9% от общей калорийности. Увеличение количества ПНЖК в рационе свыше 10% нецелесообразно, учитывая высокую степень их ненасыщенности, что может быть причиной активации процессов перекисного окисления липидов в организме.

В последние десятилетия существенно возрос интерес к использованию в диетотерапии при алиментарно-зависимых заболеваниях ПНЖК семейства ю-3, обладающих рядом важных биологических эффектов. Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями установлен достаточно выраженный терапевтический эффект ПНЖК семейства ю-3, обусловленный их гиполипидемическим, гипотензивным, тромболитическим, противовоспалительным, иммунокорректирующим действием. По данным разных авторов, рекомендуемый уровень потребления ПНЖК семейства ю-3 колеблется от 1-2 г/день до 1-2% от общей калорийности рациона. Согласно рекомендациям ADA (2006), в питании больных СД 2-го типа желателно употребление жирной морской рыбы 2-3 раза в неделю в любой кулинарной обработке, кроме жаренья и консервирования.

С повышенным риском развития нарушений липидного обмена и атеросклероза у больных СД 2-го типа ассоциируется избыточное потребление трансизомеров жирных кислот, которые образуются в процессе гидрогенизации ПНЖК при производстве маргаринов. В натуральном сливочном масле содержится от 0,6 до 4,2% трансизомеров жирных кислот, тогда как в твердых маргаринах, кулинарных и кондитерских жирах - свыше 10%. Их применяют в кондитерской промышленности для производства печенья, конфет, шоколадных паст, картофельных чипсов и других продуктов. В настоящее время широкое применение находит технология производства маргаринов с использованием процессов переэтерификации, при которых не происходит образования трансизомеров жирных кислот.

Обогащение диеты эссенциальными фосфолипидами сопровождается повышением гиполипидемического, гипотензивного и антиоксидантного эффекта диетотерапии. Адекватный уровень потребления фосфолипидов, основным источником которых являются растительные масла, составляет 5-7 г/сут. Однако при рафинировании растительных масел большая часть фосфолипидов теряется, поэтому в диетотерапии в качестве их источника используются как нерафинированные растительные масла, обогащенные фосфолипидами, так и биологически активные добавки к пище, содержащие фосфолипиды (рис. 4.5, см. цв. вклейку).

Преимущественными источниками жира в диете больных СД 2-го типа являются продукты животного происхождения (нежирные сорта мяса и птицы, речная и морская рыба, низкожирные молочные продукты, сливочное масло), растительные масла (подсолнечное, кукурузное, оливковое, соевое, льняное). Следует помнить, что при окислении 1 г жира в организме образуется 9 ккал.

БЕЛКИ

Белки (протеины) - это жизненно необходимые и незаменимые вещества, без которых невозможны не только рост и развитие организма, но и сама жизнь. Важнейшей функцией белков пищи являются обеспечение организма пластическим материалом для построения (или обновления) всех клеток, тканей и органов тела человека, образования ферментов, гормонов и других соединений, выполняющих в организме особо важные и сложные функции. Единственным источником пополнения запаса (фонда) аминокислот и обеспечения равновесия процессов синтеза и распада белка в организме служат пищевые белки, являющиеся незаменимыми компонентами пищевого рациона. Как источник энергии белки имеют второстепенное значение, так как могут быть заменены жирами и

углеводами. При окислении 1 г белка в организме образуется 4 ккал. Пищевые белки выполняют важную защитную функцию, повышая устойчивость организма к действию различных инфекционных, токсических агентов, а также при нервнопсихическом напряжении и стрессовых ситуациях.

При дефиците белка снижается ферментативная активность организма, возникают атрофические изменения эпителия кишечника, уменьшается интенсивность антителообразования, нарушается образование гормонов и, как следствие этого, нарушается работа сердечнососудистой системы, опорно-двигательного аппарата, органов кроветворения и других систем организма.

Белки - это сложные органические соединения, состоящие из большого количества аминокислот (более 20). По своему значению для организма не все аминокислоты равноценны. Они делятся на незаменимые (эссенциальные) и заменимые аминокислоты. Незаменимые аминокислоты названы так потому, что они в организме не синтезируются и обязательно должны содержаться в достаточном количестве в пище; заменимые аминокислоты могут синтезироваться в организме из других аминокислот. К незаменимым аминокислотам относятся валин, метионин, изолейцин, лейцин, триптофан, фенилаланин, треонин, лизин, а также гистидин для детей в возрасте до года. Они содержатся в наибольших количествах и наилучших соотношениях в белках животного происхождения (яйцо, молоко, мясо, рыба и т.д.), то есть в белках высокой биологической ценности, отличающихся сбалансированностью аминокислот, легкой перевариваемостью и хорошей усвояемостью. Заменимые аминокислоты содержатся преимущественно в белке растительных продуктов (хлеб, крупа, бобовые), и в случае дефицита этих продуктов в рационе на синтез незаменимых аминокислот в организме расходуются заменимые аминокислоты. Поэтому, чтобы обеспечить организм достаточным количеством незаменимых и заменимых аминокислот, в состав пищевого рациона должны входить как более полноценные (животные) белки, содержащие все незаменимые аминокислоты, так и менее полноценные (растительные) белки. Наиболее благоприятно соотношение животного и растительного белка в рационе 1:1.

При построении диетического рациона для пациентов СД 2-го типа необходимо обеспечить адекватное количество белка и сбалансированность его качественного состава. В диете увеличивается содержание белка, соответствующее 15-20% от общей калорийности рациона. Качественный состав белка (соотношение животного и растительного белков) в диете изменяется в зависимости от общего количества белка, при его увеличении соотношение животный/растительный белок уменьшается с 1:1 до 1:2. Комбинация растительных продуктов (хлеб, крупы, бобовые, овощи) с продуктами животного происхождения (мясо, рыба, молочные продукты) позволяет сохранить биологическую ценность диеты и избежать дефицита эссенциальных аминокислот. Сочетание высокоуглеводных продуктов (зерновых и крупяных культур) с животными (мясо, рыба, молочные продукты) и растительными (чечевица, фасоль, соевые продукты) белками позволяет также уменьшить нарастание постпрандиальной гликемии и оказать благоприятное влияние на нарушенные липидные показатели крови у больных СД 2-го типа.

При развитии диабетической нефропатии содержание белка в рационе больных СД ограничивается. Степень ограничения количества белка в диете, его качественный состав определяются с учетом выраженности нарушений азотовыделительной функции почек.

Предпочтительными источниками белка в диете больных СД 2-го типа являются продукты животного и растительного происхождения, такие как мясо, рыба, молочные продукты, яйца (яичный белок), крупы (гречневая, овсяная, перловая), зерновые, бобовые (чечевица, фасоль, горох, соевые продукты) (рис. 4.6, см. цв. вклейку).

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ БЛЮД. РЕЖИМ ПИТАНИЯ

Особенностями технологической обработки продуктов и блюд является ограничение или полное исключение в процессе приготовления пищи поваренной соли, удаление из мясных и рыбных продуктов экстрактивных веществ, использование в качестве основных видов тепловой обработки отваривания, запекания и тушения. Все блюда, применяемые в диетотерапии, готовятся с ограничением поваренной соли (до 5 г/день). С этой целью вместо обычной поваренной соли используются заменители соли или специальные образцы соли с пониженным содержанием натрия. Для улучшения вкусовых качеств диетических блюд рекомендуется шире использовать зелень петрушки, укропа, салата, сельдерея и др., корень (петрушки, сельдерея), а также чеснок, лук, хрен при отсутствии противопоказаний со стороны органов желудочно-кишечного тракта, которые обогащают диету витаминами и минеральными веществами.

Удаление экстрактивных веществ из мясных и рыбных продуктов достигается предварительным отвариванием этих продуктов. При отваривании мяса, рыбы и птицы 40-50% содержащегося в них жира переходит в бульон, что способствует уменьшению общего количества жира в диете. Мясные и рыбные бульоны ограничиваются и используются для приготовления первых блюд 1-2 раза в неделю.

Важным условием эффективной диетотерапии при СД 2-го типа является соблюдение дробного режима питания, включающего 4-бразовый прием пищи с равномерным распределением всех пищевых веществ, особенно углеводов, а также калорийности в течение дня, с исключением приема пищи в позднее вечернее или ночное время.

Основные принципы оптимизации диетотерапии при СД 2-го типа.

- Обеспечение адекватной калорийности рациона, соответствующей энергетическим потребностям организма. При наличии избыточной массы тела обязательное применение гипокалорийного варианта диеты (1200-1500 ккал/сут) с редукцией калорий, составляющей 500-1000 ккал/сут от физиологической потребности с учетом пола, возраста, уровня физической активности, что обеспечивает снижение массы тела в среднем на 0,5-1 кг/неделю.

- Оптимизация белкового состава диеты:

- обеспечение содержания белка в диете, составляющего 80-90 г/сут, или 15-20% от общей калорийности рациона;

- оптимальная сбалансированность качественного состава белка в диете за счет включения белков животного и растительного происхождения;

- обогащение диеты белком бобовых и другими источниками растительного белка.

- Модификация жирового состава диеты:

- уменьшение общего количества жира до 25-30% от суточной калорийности рациона;

- снижение количества НЖК до 7% и менее от общей калорийности;

- оптимальная сбалансированность жирнокислотного состава рациона;

- уменьшение потребления ХС до 200 мг/сут и менее;

- обогащение диеты ПНЖК семейства ю-3 и МНЖК;

- обогащение диеты фосфолипидами и фитостеринами.

- Модификация углеводного состава диеты:

— общее количество углеводов составляет 50-55% от общей калорийности рациона с преимущественным содержанием сложных медленно всасывающихся углеводов и максимальным ограничением или исключением моно- и дисахаридов;

— повышение содержания в диете ПВ (30-40 г/день), преимущественно растворимых;

— снижение ГИ диеты и преимущественное использование в диете продуктов и блюд с низким ГИ.

- Обогащение рациона витаминами, в том числе антиоксидантами - А, Е, С, р-каротином, как за счет традиционных продуктов (фрукты, овощи, ягоды, отвар шиповника, растительные масла, орехи, семечки), так и продуктов диетических, функциональных и специализированных продуктов, обогащенных витаминами, а также за счет регулярного применения поливитаминных препаратов.

- Обеспечение оптимального содержания и соотношения минеральных веществ в диете. При сопутствующей артериальной гипертензии ограничение потребления ионов натрия при одновременном обогащении рациона солями калия, магния, кальция. Степень ограничения натрия в диете определяется выраженностью гипертензивного синдрома. Контроль за сбалансированностью микроэлементного состава диеты.

- Включение в комплекс диетических мероприятий при СД 2-го типа дополнительных источников биологически активных веществ (флавоноидов, катехинов и др.), оказывающих антиоксидантное действие.

- Правильная кулинарная обработка пищи, дробный режим питания с равномерным распределением пищевых веществ и калорийности в течение дня.

Рекомендуемый набор продуктов и блюд для больных СД 2-го типа представлен в табл. 4.8.

Нормативно-методическая база по организации лечебного питания при СД 2-го типа. Лечебное питание при СД 2-го типа организуется в соответствии с приказом Минздрава России от 5 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» (зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 12 сентября 2003 г. № 5073) с изменениями, внесенными приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 октября 2005 г. № 624, от 10 января 2006 г. № 2 и от 26 апреля 2006 г. № 316, а также в соответствии с приказом Минздрава России от 21.06.2013 г. № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» [11, 12].

Таблица 4.8

Рекомендуемые и не рекомендуемые продукты и блюда для больных сахарным диабетом 2-го типа с избыточной массой тела и ожирением

Наименование продукта	Рекомендуется	Не рекомендуется
Хлеб и хлебобулочные изделия	Хлеб преимущественно ржаной и пшеничный из цельного зерна или с добавлением ПВ; диетические сорта хлеба: с добавлением ячменной муки, обогащенные соевым белком, с включением янтарной кислоты	Сдоба, пироги
Супы	Преимущественно вегетарианские или на костном бульоне из сборных овощей (борщи, щи, свекольники, окрошка), крупяные,	Крепкие рыбные, мясные бульоны

	гороховый, фасолевый, чечевичный. Некрепкие (вторые) мясные и рыбные бульоны разрешаются 1-2 раза в неделю	
Блюда из мяса и птицы	Нежирные сорта мяса и птицы - говядина, постная свинина, курица и индейка без кожи, кролик в отварном, заливном, запеченном, тушеном виде	Гусь, утка, внутренние органы животных (почки, сердце, легкие, мозги), колбасные изделия, острые, пряные, копченые закуски
Блюда из рыбы	Разнообразная речная и морская рыба - треска, навага, ледяная, скумбрия, палтус, мойва, судак, щука преимущественно в отварном, заливном, запеченном виде	Рыбные консервы
Овощи и зелень	Капуста белокочанная, цветная, брюссельская, кольраби, лиственный салат, баклажаны, кабачки, тыква, огурцы, помидоры, зеленый горошек, бобы, фасоль, чечевица, сладкий перец, лук, чеснок, свекла, морковь, топинамбур, редис, петрушка, укроп, сельдерей, кинза	Ограничивается картофель
Блюда из фруктов и ягод	Несладкие сорта фруктов и ягод - яблоки, груши, айва, апельсины, лимон, грейпфрут, гранат, вишня, слива, персики, абрикосы, смородина, брусника, малина, земляника, клюква, рябина в свежем и сушеном виде, в виде компотов, желе, киселей, без добавления сахара, с использованием сахарозаменителей и подсластителей	Виноград, бананы, инжир

Окончание табл. 4.8

Наименование продукта	Рекомендуется	Не рекомендуется
Блюда из круп, макаронных изделий	Гречневая, овсяная, перловая, пшено, макаронные изделия в виде гарниров, разнообразных каш, пудингов, запеканок	
Блюда из яиц	Яйца куриные не более 4 штук в неделю, всмятку в виде омлета, яичницы или для добавления в блюда	При гиперлипидемии - количество яиц ограничивается до 2 штук в неделю
Молоко и молочные продукты	Преимущественно обезжиренные или низкожирные - молоко, кисломолочные продукты (кефир, простокваша), творог в натуральном виде или в виде различных блюд (пудинги, суфле, запеканки). Сыры	Сливочное мороженое

	неострые, пониженной жирности, с низким содержанием ХС	
Жиры	Масло сливочное (крестьянское) ограничено до 20 г/день, масло растительное (подсолнечное, кукурузное, оливковое, соевое, льняное) в натуральном виде	Шпиг, сало, бараний, говяжий, свиной жир
Кондитерские изделия	Диетические с сахарозаменителями и подсластителями (печенье, вафли, мармелад, конфеты, галеты). В качестве заменителей сахара рекомендуются ксилит, сорбит, изомальт и др., подсластителей - аспартам, сахарин, цикламат и др.	Сахар, конфеты, шоколад и другие кондитерские изделия с добавлением сахарозы
Напитки	Чай, чай с молоком, чай с лимоном, кофейный напиток, фруктовые и ягодные соки без сахара, овощные соки, отвар шиповника, безалкогольные напитки с подсластителями, минеральная вода	Алкогольные напитки, соки и фруктовые воды с добавлением сахарозы
Продукты моря	Морская капуста, кальмары, мидии, гребешок, креветки, устрицы и др.	
Орехи	Грецкие, миндаль, фундук и др., а также семечки в натуральном виде и для добавления в блюда	

Стандартные диеты, применяемые при СД 2-го типа, разработаны ФГБНУ «НИИ питания» на основе современных данных науки о питании и с использованием научной концепции оптимального питания и представлены в табл. 4.9.

Таблица 4.9

Стандартные диеты, применяемые при сахарном диабете 2-го типа

Вариант стандартной диеты
Основной вариант стандартной диеты
Вариант диеты с повышенным количеством белка (высокобелковая диета)
Вариант диеты с пониженным количеством белка (низкобелковая диета)
Вариант диеты с пониженной калорийностью

Среднесуточный набор продуктов стандартных диет, применяемых при СД 2-го типа, представлен в табл. 4.10.

Таблица 4.10

Нормы лечебного питания (приказ Минздрава России от 21.06.2013 г. №395н «Об утверждении норм лечебного питания»)

Наименования продуктов лечебного	Нормы лечебного питания при соблюдении	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты с повышенным	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты с пониженной
----------------------------------	--	---	--	---

питания	стандартной диеты		количеством белка (высокобелковая диета)		пониженным количеством белка (низкобелковая диета)		калорийностью (низкокалорийная диета)	
	Количество продуктов в граммах (на одного человека в сутки)							
	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто
Хлеб ржаной	150	150	150	150	100	100	100	100
Хлеб пшеничный	150	150	150	150	150	150	-	-
Мука пшеничная	10	10	10	10	15	15	5	5
Крахмал картофельный	5	5	5	5	5	5	-	-
Макаронные изделия	20	20	20	20	30	30	-	-
Крупы (рисовая, гречневая, пшенная, манная, овсяная); горох, фасоль, чечевица	80	80	80	80	80	80	10	10
Картофель	300	200	300	200	447	300	74,5	50
Овощи свежие (всего), в том числе:	366,7	290	366,7	290	366,7	290	501	400
Свекла	65	50	65	50	65	50	90	70

Продолжение табл. 4.10

Наименования продуктов лечебного питания	Нормы лечебного питания при соблюдении стандартной диеты	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты с повышенным количеством белка (высокобелковая диета)	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты с пониженным количеством белка (низкобелковая диета)	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты с пониженной калорийностью (низкокалорийная диета)

	Количество продуктов в граммах (на одного человека в сутки)							
	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто
Морковь	70	55	70	55	70	55	90	70
Капуста белокочанная	187,5	150	187,5	150	187,5	150	250	200
Лук репчатый	24	20	24	20	24	20	24	20
Огурцы, помидоры (парниковые)	15,2	15	15,2	15	15,2	15	41	40
Другие овощи (кабачки, баклажаны, перец сладкий, капуста цветная, капуста брокколи, тыква, фасоль зеленая стручковая)	62,5	50	62,5	50	62,5	50	62,5	50
Овощи соленые и маринованные (капуста, огурцы)	18,8	15	18,8	15	18,8	15	18,8	15
Зелень (лук зеленый, петрушка, укроп)	20	14,8	20	14,8	20	14,8	20	14,8
Овощи консервированные (горошек зеленый, фасоль, кукуруза)	38	24,7	38	24,7			25	16,2
Фрукты свежие	150	150	150	150	300		300	300
Сухофрукты (курага, чернослив, изюм, компотная смесь)	20,4	20	20,4	20	20,4	20	20,4	20
Соки фруктовые, овощные	100	100	100	100	200	200	300	300
Говядина	127,7	90	177,3	125	56,7	40	127,7	90

Продолжение табл. 4.10

Наименования продуктов лечебного	Нормы лечебного питания при соблюдении	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты с повышенным	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты с пониженной
--	---	--	---	--

питания	стандартной диеты		количеством белка (высокобелковая диета)		пониженным количеством белка (низкобелковая диета)		калорийностью (низкокалорийная диета)	
	Количество продуктов в граммах (на одного человека в сутки)							
	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто
Птица	25	22,2	25	22,2	-	-	25	22,2
Колбаса вареная, сосиски	12	12	12	12	-	-	-	-
Рыба, рыбопродукты, нерыбные продукты моря	59,1	32,5	77,3	42,5			59,1	32,5
Творог	20,4	20	35,7	35	15,3	15	20,4	20
Сыр	16	15	16	15	-	-	16	15
Яйцо	1/2 шт.	1/2 шт.	1/2 шт.	1/2 шт.	1/4 шт.	1/4 шт.	1/2 шт.	1/2 шт.
Кисломолочные напитки (кефир, йогурт, ряженка, простокваша, ацидофилин)	125	121	207	200	125	121	125	121
Молоко	211	200	211	200	105,5	100	211	200
Масло сливочное	20	20	20	20	40	40	10	10
Масло растительное	20	20	20	20	30	30	25	25
Сметана	15	15	15	15	15	15	10	10
Сахар, варенье, печенье, кондитерские изделия	50	50	50	50	60	60		
Чай	2	2	2	2	3	3	2	2
Кофе, какао	1,4	1,4	1,4	1,4	-	-	1,4	1,4
Желатин	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Дрожжи прессованные	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	-	-

Соль	6	6	6	6	3	3	4	4
Томат-паста, томатпюре	3	3	5	5	5	5	5	5

Окончание табл. 4.10

Наименования продуктов лечебного питания	Нормы лечебного питания при соблюдении стандартной диеты		Нормы лечебного питания при диете с повышенным количеством белка (высокобелковая диета)		Нормы лечебного питания при диете с пониженным количеством белка (низкобелковая диета)		Нормы лечебного питания при диете с пониженной калорийностью (низкокалорийная диета)	
	Количество продуктов в граммах (на одного человека в сутки)							
	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто
Шиповник	15	15	15	15	15	15	15	15
Смесь белковая композитная сухая	27	27	36	36	18	18	24	24
Витаминно-минеральные комплексы (% от физиологической нормы)		50-100		50-100		50-100		75-100

Наряду со стандартными диетами используются следующие.

- Специальные диеты, модифицированные по химическому составу и энергетической ценности, в том числе за счет включения специализированных продуктов лечебного питания. К числу специальных диет относятся диетические рационы:

- с повышенным количеством белка и исключением простых углеводов, обогащенные ПВ, редуцированные по калорийности;

- с включением продуктов энтерального питания с модифицированным белковым, жирно-кислотным, углеводным, витаминным и минеральным составом, имеющих низкие значения ГИ.

- Персонализированные диеты, разрабатываемые на основе оценки индивидуальной потребности больного в пищевых веществах и энергии, с учетом особенностей метаболизма и характера заболевания, пищевых предпочтений, а также прогностических (генетических) рисков возможных нарушений метаболизма и развития заболеваний, при которых требуется исключение из рациона или введение в него отдельных пищевых продуктов, изменение технологии приготовления блюд и режима питания. К персонализированным диетам, применяемым при СД 2-го типа, относятся диетические рационы, разработанные на основе:

- данных суточного мониторинга базальной и постпрандиальной гликемии в режиме реального времени;

— комплексной оценки витаминного, минерального, иммунного и антиоксидантного статуса пациентов СД 2-го типа за счет включения в диету специализированных продуктов лечебного питания, в том числе продуктов с низким ГИ, повышенной пищевой плотностью, с включением витаминно-минеральных комплексов, диетических добавок, содержащих биологически активные вещества с антиоксидантным действием (флавоноиды, витамин С и др.).

Специализированные продукты лечебного питания. К специализированным продуктам лечебного питания относятся «пищевые продукты с установленным химическим составом, энергетической ценностью и физическими свойствами, доказанным лечебным эффектом, которые оказывают специфическое влияние на восстановление нарушенных или утраченных в результате заболевания функций организма, профилактику этих нарушений, а также на повышение адаптивных возможностей организма» (ст. 39 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ).

Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» (с изменениями на 21.06.2013 г.) в практику лечебного питания в медицинских организациях введены стандартные диеты, которые включают использование таких специализированных продуктов лечебного питания, как смеси белковые композитные сухие с доказанным лечебным эффектом.

Наиболее эффективными для использования в диетотерапии больных являются смеси белковые композитные сухие, имеющие следующую пищевую ценность на 100 г продукта: 40 г белка, 20 г жира, 30 г общих углеводов (в т.ч. 4 г ПВ) и энергетическую ценность 444 ккал (без учета ПВ). Их включение в состав стандартных диет способствует более быстрому усвоению макро- и микронутриентов, обеспечивает биологическую и пищевую ценность стандартных диет, играет важную роль в организации лечебного питания в современных условиях.

Список литературы

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Основы патогенеза и терапии. - М., 2003. - С. 69-73.
2. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Черникова Н.А. Алгоритмы диагностики и управления сахарным диабетом 2-го типа. Клинические рекомендации для практикующих врачей. - М., 2007. - С. 13-14.
3. Балаболкин М.И. Диабетология. - М.: Медицина, 2000. - С. 485-488.
4. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р. и др. Обучение больных сахарным диабетом. - М., 1999. - С. 72-81.
5. Одуд Е.А. Планирование питания при сахарном диабете // РМЖ. - 2005. - Т. 13, № 6. - С. 311-315.
6. Справочник по диетологии / Под ред. В.А. Тутельяна, М.А. Самсонова. - М.: Медицина, 2002.
7. Шарафетдинов Х.Х. Диетическая коррекция метаболических нарушений при сахарном диабете 2-го типа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2000.
8. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2007 // Diabetes Care. - 2007. - Vol. 30, suppl. 1. - P. S4-S41.
9. Brand-Miller J., Hayne S., Petocz P., Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials // Diabetes Care. - 2003. - Vol. 26. - P. 2261-2267.

10. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation // WHO Technical Report Series: 916. - Geneva: WHO, 2003.

11. Приказ Минздрава России от 05.08.2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации».

12. Приказ Минздрава России от 21.06.2013 г. № 395н «Об утверждении норм лечебного питания».

Глава 5. Медицинские аспекты религиозного поста

А. С. Аметов, Л.Л. Камынина

В настоящее время возрастает число пациентов с СД 2-го типа, желающих соблюдать пищевые ограничения религиозного поста. Данный социальный аспект предполагает знание эндокринологом (независимо от его конфессиональной принадлежности) диабетологических особенностей религиозного поста в отношении пищевых ограничений, изменения уровня физической активности, использования предпочтительной схемы фармакологической сахароснижающей терапии и ее коррекции в этот период. Между тем нередко ни пациент, ни эндокринолог не учитывают диабетологические аспекты этой важной сферы жизни пациента, во многом определяющей ее качество.

Перед пациентом с СД 2-го типа закономерно возникает проблема: «Как правильно соблюдать пост в отношении пищи с учетом особенностей заболевания?». При игнорировании совета эндокринолога самим пациентом может быть принято неправильное решение отказаться от пищевого регламента или, наоборот, без учета диагноза СД «самостоятельно» скрупулезно выполнять все строгие предписания религиозного поста, что неизбежно сопровождается нарушением состояния здоровья (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Ключевые компоненты, определяющие качество гликемического контроля

Поэтому каждый эндокринолог должен знать особенности соблюдения религиозного поста в соответствии с православной, мусульманской, иудейской религиозной традицией.

ПРАВОСЛАВНЫЙ ПОСТ

Традиция соблюдения многодневных постов сохранилась только в одной христианской конфессии - православии, а католичество и протестантизм их утратили. На Русь традиция соблюдения поста пришла в 988 году из Византии после крещения Руси святым князем Владимиром. Различают многодневные и однодневные еженедельные посты. Четыре многодневных поста предназначены для лучшего приготовления к определенным празднуемым событиям. Великий пост и Страстная Седмица установлены в преддверии Святой Пасхи, Петров пост - перед праздником святых первоверховных апостолов Петра и Павла, Успенский пост - перед празднованием Успения Божией Матери, а Рождественский - перед Рождеством Христовым. Большинство православных христиан соблюдают еженедельные однодневные посты (пищевые ограничения по средам и пятницам). Таким образом, у пациентов с СД 2-го типа православной традиции, являющихся представителями доминирующей в Российской Федерации религии, число постных дней в году варьирует от 178 до 212.

Особенностью православного поста (как многодневного, так и однодневного) является ограничение лишь продуктов животного происхождения. Необходимо помнить, что должно сохраняться оптимальное соотношение пищевых белков, жиров и углеводов. От соблюдения поста освобождаются беременные и кормящие женщины, дети, путешествующие, тяжелобольные, в некоторых случаях - пожилые, а также те пациенты, которым пост противопоказан в соответствии с заключением врача. Пациенту с СД 2-го типа прохождение поста допускается только после получения благословения священника и разрешения эндокринолога. Пациент должен вступить в пост с хорошим гликемическим контролем. При плохом гликемическом контроле пищевой пост запрещается!

В период православного религиозного поста калораж пациента должен быть адекватным. Характерно, что и в повседневной жизни пациенты с СД 2-го типа также должны придерживаться гипо-, эукалорийного питания, что позволяет контролировать также степень выраженности висцерального ожирения. Управление СД во время православного поста предполагает тщательный контроль интенсивности физической нагрузки. Нельзя также ограничивать объем употребляемой жидкости!

Соблюдение поста разрешается только пациентам, имеющим хороший гликемический контроль до наступления и во время его прохождения. Следует помнить, что при выявлении уровня гликемии более 15 ммоль/л пищевой пост отменяется!

Проблемой, с которой сталкивается эндокринолог, является не только выбор количества пищи и оптимальных ее ингредиентов, но и синхронизация времени приема сахароснижающих препаратов со временем приема пищи. Кроме того, рекомендации по питанию зависят от схемы индивидуальной сахароснижающей терапии. В период поста может потребоваться отказ от фиксированных комбинаций «метформин + препарат сульфонилмочевины (ПСМ)» или премиксов инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) и отдельный прием (введение) препаратов. Предпочтительным является использование антигипергликемических препаратов (инкретины, метформин) и аналогов инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного).

Несомненно, что достижение максимальной эффективности сахароснижающей терапии невозможно без рационального пищевого поведения. Между тем пища, предлагаемая православным постом, максимально отвечает лечебным требованиям, и нужно лишь научиться не допускать при этом ошибок.

Пациенты как в период поста, так и в предшествующий ему период должны вести дневник питания и дневник самоконтроля гликемии. Идеальным вариантом является использование доступности интернета телефонных консультаций.

Прием пациентами с СД 2-го типа пищи в период поста должен быть многократным. Однократные и двукратные приемы рассматриваются как нефизиологичные вследствие высокой гликемической нагрузки, вызывающей постпрандиальную гипергликемию и высокую вариабельность гликемии.

В период поста квота углеводов не должна превышать рекомендуемую диабетологами - 55%. Необходимо соблюдение баланса между легко- и трудноусвояемыми углеводами. «Круглосуточный чай с пирогами», как это иногда культивируется в православной среде, исключается. Рекомендуемая квота жиров соответствует 25%, при этом нельзя придерживаться и гиперлипидемической диеты. Квота белка должна составлять 20%. Превышение белковой составляющей пищи в период поста является наиболее распространенной ошибкой и представляет опасность для пациентов, страдающих диабетической нефропатией, хронической болезнью почек. Необходимо осуществлять контроль за показателям скорости клубочковой фильтрации.

Высокоуглеводное питание во время православного поста - модифицируемый фактор риска развития висцерального ожирения, ранних нарушений углеводного обмена и СД 2-го типа. К сожалению, среди соблюдающих пищевые предписания православных постов распространенность как висцерального ожирения, так и СД 2-го типа превышает общепопуляционную. Основными предпосылками развития этой тревожной ситуации является недооценка существующей опасности быстрого набора массы тела и развития висцерального ожирения, что является отражением более «легкого» и «комфортного» соблюдения пищевых предписаний православного поста при употреблении в избыточном количестве углеводов, преимущественно - легкоусвояемых, не запрещенных церковным уставом.

Обозначившейся эпидемиологической тенденцией последних десятилетий является все более частое установление диагноза СД 2-го типа среди все более молодых пациентов и даже - у подростков. СД и его грозные осложнения не развиваются внезапно. В настоящее время СД 2-го типа рассматривается как мультифакториальное, генетически детерминированное заболевание, пенетрантность которого во многом определяется внешними факторами - неблагоприятной экологической ситуацией, вредными условиями труда, низкой физической активностью, игнорированием правил рационального питания. Необходимо отметить, что следование правилам рационального питания является наиболее эффективным, так как способствует замедлению прогрессирования патологического процесса.

Пациент с СД 2-го типа с хорошим контролем гликемии, придерживающийся диетотерапии, не имеет противопоказаний к соблюдению религиозного поста. Рациональным пищевым режимом следует признать 4-5-кратный прием пищи с максимальной пищевой нагрузкой в утренние (дневные) часы. Количество углеводов на каждый прием пищи не должно превышать 3 хлебные единицы.

Пациент с СД 2-го типа, придерживающийся схемы пероральной сахароснижающей терапии, при условии хорошего гликемического контроля также не имеет противопоказаний к соблюдению пищевого регламента православного поста.

Необходимо соблюдение следующих рекомендаций.

- Квота углеводов на основной прием пищи <3 хлебных единиц.
- Строгая синхронизация приема секретогогов (ПСМ, глиниды) с приемом пищи.

- Во избежание развития опасных эпизодов гипогликемий при хорошем гликемическом контроле доза секретагога может быть снижена, возможно также переключить на менее мощные секретагоги (глибенкламид -> глимепирид, глипизид -> гликлазид).

- В случае позднего первого приема пищи необходим отказ от фиксированных комбинаций «метформин + ПСМ» и отдельный прием препаратов.

- Предпочтителен прием препаратов, характеризующихся антигипергликемическим глюкозозависимым эффектом. При этом «оптимальная» фиксированная таблетированная комбинация «метформин + ингибитор дипептидилпептидазы-4» может быть принята пациентом независимо от приема пищи, что устраняет необходимость в период поста синхронизации сахароснижающих препаратов с приемом пищи.

Прием ПСМ, глинидов необходимо синхронизировать с первым утренним приемом пищи. Необходим частый самоконтроль гликемии, так как использование ПСМ и глинидов сопряжено с более частым развитием гипогликемий. В большинстве храмов утром служитя две литургии - сначала ранняя, а затем - поздняя. Если литургия заканчивается поздно, необходимо рассмотреть вариант присутствия на ранней службе. Необходимо контролировать уровень гликемии при пробуждении и перед первым приемом пищи - их показатели должны соответствовать целевым.

Пациент с СД 2-го типа, придерживающийся схемы «инсулин пролонгированного действия + пероральная сахароснижающая терапия». У половины таких пациентов в течение поста потребуются снижение дозы базального инсулина или ПСМ. Желательно включение в схему сахароснижающей терапии ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и использование комбинации «базальный инсулин + метформин + ингибиторы дипептидилпептидазы-4». Инъекции инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) продленного действия осуществляется в соответствии с обычным индивидуальным режимом. Особенности приема пероральных сахароснижающих препаратов изложены выше.

Пациент с СД 2-го типа, придерживающийся схемы «базис-болюсная инсулинотерапия ± метформин». Пост этой группе пациентов разрешается только при условии хорошего гликемического контроля. Проводится режим интенсифицированной инсулинотерапии. Подбор дозы инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) короткого (ультракороткого) действия осуществляется в зависимости от числа хлебных единиц, способа обработки пищи, квоты жировой составляющей. При этом может потребоваться снижение дозы базального инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) (под контролем гликемии). Важно отметить, что пациенты, использующие схему комбинированной инсулинотерапии, выполняют инъекции инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) продленного действия в соответствии со своим обычным режимом, а инъекции инсулина короткого действия осуществляются синхронизированно с ритмом приема пищи, определяемым постом.

Целью грамотного прохождения религиозного поста является устранение в этот период постпрандиальной гипергликемии, модифицируемого фактора риска развития и прогрессировать СД 2-го типа и его сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что именно постпрандиальная гипергликемия опосредует феномен плохой метаболической памяти [1]. Поэтому устранение и поддержание целевых значений постпрандиальной гликемии является приоритетным, и, к счастью, нередко это достигается после совместного обсуждения эндокринологом и пациентом дневников самоконтроля гликемии и пищевых дневников. Имеет также значение (что не менее важно) проведение терапевтического обучения (индивидуального или группового в Школе СД 2-го типа), во время которого рассматриваются диабетологические аспекты управления СД в период

религиозного поста. Основными путями снижения риска развития постпрандиальной гипергликемии (соответственно - глюкозолипотоксичности и плохой гипергликемической памяти) у соблюдающих православные религиозные посты пациентов с СД 2-го типа является устранение модифицируемых факторов риска, способствующих развитию постпрандиальной гипергликемии [2], к которым относятся:

- нерациональное питание по количеству и квоте основных составляющих пищи;
- плохой гликемический контроль в предшествующий религиозному посту период;
- плохой самоконтроль гликемии в период поста;
- отсутствие коррекции схемы сахароснижающей терапии в зависимости от изменения пищевой нагрузки и степени физической активности;
- неадекватная схема сахароснижающей терапии (использование в период поста «нерациональных» сахароснижающих препаратов).

Нами было предпринято пилотное исследование, согласно результатам которого, развитие постпрандиальной гипергликемии наиболее часто отмечалось у пациентов, сокративших число приемов пищи в период поста с 5-6 (до наступления поста) до 2-3. Сокращение числа приемов пищи сопровождалось увеличением гликемической нагрузки пищи. Кроме того, развитию постпрандиальной гипергликемии способствовало увеличение суточного калоража пищи, а также квоты углеводов в питании (преимущественно за счет легкоусвояемых) [3].

Исходя из этого, в зависимости от результатов самоконтроля гликемии некоторым пациентам с СД 2-го типа можно рекомендовать увеличение в питании квоты злаковых культур [4] или обогащение рациона ПВ [5]. Необходимо отметить, что на уровень постпрандиальной гликемии может оказывать влияние и последовательность приема ингредиентов пищи. Например, употребление зелени и овощей после углеводов (картофель, бобовые) способствует повышению постпрандиальной гликемии как у пациентов с СД 2-го типа, так и у лиц, не имеющих нарушения углеводного обмена. Между тем употребление зелени (салатов) перед основной углеводной нагрузкой способствует устранению пиков постпрандиальной гликемии и снижению вариабельности гликемии (рис. 5.2) [6].

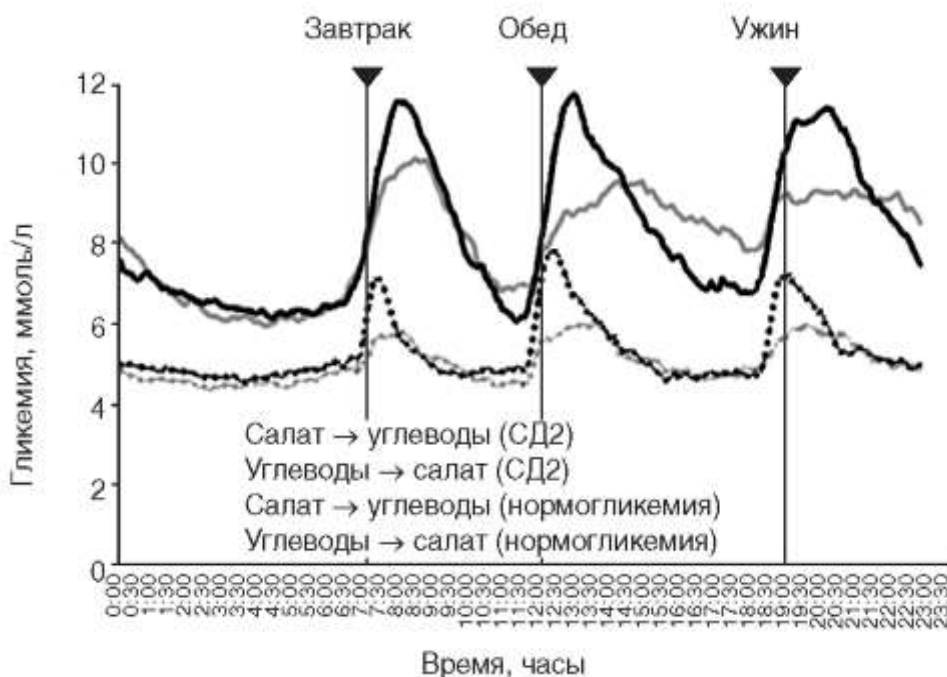


Рис. 5.2. Снижение пиков постпрандиальной гликемии при употреблении салатов перед углеводной нагрузкой, по данным непрерывного мониторинга гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (линии 1, 2) и лиц с нормальным углеводным обменом (линии 3, 4). Адаптировано согласно Imai S. и соавт. [6]

Регулярное проведение самоконтроля гликемии позволяет своевременно выявлять эпизоды постпрандиальной гипергликемии и устранять их у тех пациентов, которые следуют правилам рационального питания, в соответствии со временем приема пищи и ее составом. В нашем исследовании число точек самоконтроля в период религиозного поста достоверно значимо возросло, преимущественно за счет определения уровня гликемии через 1 и 2 ч после приема пищи. Полученные нами клинические данные об управлении СД 2-го типа у пациентов, соблюдающих православные религиозные посты, подтвердили безопасность соблюдения пищевых ограничений и позволили сделать вывод, в соответствии с которым следование правилам рационального питания у трети пациентов способствовало снижению дозы препаратов ПСМ и инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) продленного действия и позволило использовать менее мощные ПСМ и осуществлять эффективное переключение с ПСМ на инкретины.

Необходимо отметить, что для сохранения хорошего гликемического контроля при соблюдении пищевых предписаний многодневных православных постов следует обращать особое внимание на периоды начала и выхода из поста. При терапевтическом обучении необходимо акцентировать внимание на минимизации пищевых зигзагов, устранении гипо-, гиперкалорийного питания и нерационального сочетания пищевых ингредиентов. С целью устранения на рубеже религиозного поста постпрандиальной гипергликемии и эпизодов гипогликемий предпочтительно использование метформина и инкретинов.

Следует помнить о существовании строгого пищевого регламента в период Первой седмицы (первой недели) Великого поста, следование которому нередко оборачивается голодовкой, а также резким отказом от гиперкалорийного калоража, традиционно используемого в предшествующий посту период Масленицы. Между тем использование гипокалорийной диеты является нефизиологичным и применяется ограниченно даже в медицинских целях, например, для подготовки к оперативному вмешательству у лиц с избыточной массой тела. Выход же из поста (разговение) в период Светлой Седмицы, Святки не должен сопровождаться пищевыми излишествами и стремительным значительным превышением физиологического калоража, так как в этом случае достигнутое в период религиозного поста снижение массы тела приводит к ее последующему рикошетному набору. При этом в случае употребления большего количества пищи может потребоваться коррекция дозы сахароснижающих препаратов. Во избежание развития гипергликемии и ухудшения гликемического контроля по окончании поста должен проводиться особенно тщательный самоконтроль гликемии. На рубеже многодневного поста у пациентов с СД 2-го типа должна быть проведена минимизация пищевых зигзагов.

Так, по данным другого проведенного нами исследования, отмечено развитие пищевых зигзагов (по суточному калоражу; модуль динамики $>15\%$) у 58,6% пациентов с СД 2-го типа в начале поста и у 41,4% - при выходе из поста. Гликемический контроль на первой неделе поста характеризовался эпизодами легких гипогликемий у пациентов, принимавших ПСМ и/или придерживавшихся инсулинотерапии, что обусловило необходимость снижения дозы препаратов в период поста. У пациентов, превысивших в этот период квоту углеводов (мед, каши), наоборот, отмечалось развитие постпрандиальной гипергликемии, которая была устранена после коррекции пищевого поведения. Выход из поста при превышении адекватной квоты углеводов и жиров характеризовался нефизиологичным увеличением суточного калоража и развитием высокой постпрандиальной гипергликемии. Минимизации пищевых зигзагов и сохранению хорошего контроля гликемии способствовало проведение анализа пищевых

дневников, дневников самоконтроля гликемии, прежде всего - вклада постпрандиальной составляющей в ухудшение гликемического контроля. Пищевые зигзаги были зарегистрированы лишь у одного из использовавших ингибиторы дипептидилпептидазы-4 пациентов и двух, принимавших метформин, и они не сопровождалась ухудшением гликемического контроля [7].

Необходимо остановиться на гликемических и негликемических аспектах соблюдения религиозного поста пожилыми пациентами с высоким уровнем коморбидности. Вопрос о соблюдении пищевых предписаний многодневных религиозных постов пожилыми пациентами, страдающими СД 2-го типа, персонализированно решается эндокринологом. Согласно результатам выполненного нами исследования из получивших разрешение эндокринолога на соблюдение поста - в продолжение всего периода Великого поста пищевые предписания соблюдали 63,6%, при этом только на самых строгих 1-й, 4-й и 7-й неделе - 18,2%. Из-за плохого гликемического контроля не завершили пищевой пост 18,2% пациентов, квота углеводов у которых превышала рекомендуемую и соответствующий показатель вне периода поста. У 10 пациентов, принимавших ПСМ, отмечалось более частое развитие эпизодов легких (не имеющих кинического значения) гипогликемий, что в четырех случаях предопределило снижение дозы глибенкламида, в четырех других - переключение глибенкламида на глимепирид и в двух наблюдениях - на ингибиторы дипептидилпептидазы-4. У пациентов, придерживающихся инсулинотерапии, снижение суточного калоража питания сопровождалось снижением суточной дозы инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) в среднем на 7%. Пациенты, превысившие квоту углеводов в питании, имели более высокий уровень постпрандиальной гликемии и вариабельности гликемии. После коррекции пищевого рациона по времени приема пищи, ее количеству и балансу основных ее компонентов (прежде всего - квоты углеводов) эпизоды постпрандиальной гипергликемии у них были успешно устранены [8].

Таким образом, при желании пациента с СД 2-го типа соблюдать многодневные религиозные православные посты в большинстве случаев сам диагноз не является «поводом» для отказа от религиозной традиции. Обязательным условием выполнения религиозных предписаний является тщательный самоконтроль гликемии, рациональное по квоте углеводов и суточному калоражу питание, хороший длительный контроль гликемии.

Следует отметить основные «ошибки», допускаемые при следовании пищевым ограничениям православного поста пациентами с СД 2-го типа и лицами, входящими в группу риска развития ранних нарушений углеводного обмена.

- Превышение адекватной квоты углеводов в питании (>55%).
- Избыточное употребление легкоусвояемых углеводов в виде хлебобулочных изделий, меда, сахара, сладких жидкостей - продуктов, имеющих высокий ГИ.
- Избыточная углеводная нагрузка, соответствующая основным приемам пищи.
- Перекусы более 1 хлебной единицы.
- Отказ от дробного питания, предполагающего 4-5-кратный прием пищи.
- Смещение основного приема пищи на вечерние часы, когда ужин становится максимальным по объему и калоражу приемом пищи.
- Нерациональное сочетание высокой гликемической нагрузки и низкого уровня физической активности.
- Редкое проведение самоконтроля гликемии в период поста.
- Ограничение самоконтроля гликемии только исследованием уровня гипергликемии натощак, избегая оценки уровня постпрандиальной гипергликемии.

- Неадекватная коррекция пациентом схемы сахароснижающей терапии и в ряде случаев - самопроизвольный отказ от нее.

Перед началом православного поста следует обсудить с эндокринологом схему сахароснижающей терапии и необходимость ее коррекции при изменении режима питания по качеству, количеству и времени приема пищи (если предусматривается синхронизация схемы питания с богослужебным расписанием).

Что необходимо знать пациенту об углеводном питании для правильного соблюдения пищевых предписаний религиозного поста?

- Квота углеводов в питании должна составлять ~55% при соотношении быстро- и медленноусвояемых углеводов 1:1.

- Режим 4-5-кратного приема пищи.

- Использование продуктов с низким ГИ.

- Потребность в количестве углеводов должна соответствовать <3 хлебные единицы на основной прием пищи и 1 хлебная единица - на перекус.

- Исключение переедания, в том числе - в вечерние часы.

- Поддержание адекватной физической нагрузки.

- Определение уровня HbA_{1c} перед началом поста и по его окончании.

- Правильное проведение самоконтроля гликемии:

- многоточечный контроль гликемии (ритм устанавливается индивидуально);

- сочетание многоточечного самоконтроля гликемии с «дискретным» (преимущественно - постпрандиальной гипергликемии).

- Для снижения углеводной нагрузки целесообразно использовать сочетание углеводов с различной скоростью всасывания, а также комбинацию углеводов с другими составляющими пищи (крупы + овощи, крупы + грибы, крупы + бобовые, крупы + оливковое масло, рыбно-овощной фарш и т.д.). Каждый прием пищи предполагает включение зелени.

До наступления поста пациент должен пройти терапевтическое обучение (индивидуальное или групповое) и иметь навыки активного управления заболеванием (в течение всего периода православного поста, предполагающего, прежде всего, изменение режима питания и степени физической активности).

Следует отметить еще одно исследование, выполненное нами на базе Окружного эндокринологического отделения САО г. Москвы, на основе результатов которого было установлено, что следование пищевым ограничениям религиозного поста может рассматриваться в качестве критерия качества гликемического контроля у пациентов с СД 2-го типа. В зависимости от ответа на следование пищевым ограничениям религиозного поста выявлена высокая гетерогенность пациентов с СД 2-го типа (рис. 5.3). Показано, что пациенты, имевшие хорошее качество гликемического контроля до наступления поста, сохранили его хорошее качество (HbA_{1c}: 6,8[±]6,7%, Δ =0,86). При этом пациенты с HbA_{1c}, превышавшем индивидуализированные целевые значения менее чем на 1%, дихотомически разделились на две группы - с достижением к концу поста целевых значений (7,4->6,8%, $p < 0,05$) и с плохим качеством контроля гликемии среди пациентов, не прошедших терапевтическое обучение (7,4->8,7%, $p < 0,05$).

Среди 4 пациентов с плохим качеством гликемического контроля до поста, следовавших пищевым ограничениям вопреки запрещению эндокринолога: в одном случае при коррекции пищевого поведения отмечено улучшение качества гликемического контроля, во втором - хорошее качество гликемического контроля было достигнуто на

фоне нефизиологичного гипокалорийного питания в период поста, в двух других - ухудшение качества гликемического контроля потребовало назначения стартовой инсулинотерапии. Таким образом, главными факторами, способствующими хорошему гликемическому контролю в период поста, являются терапевтическое обучение пациентов до наступления поста, нормализация пищевого поведения и своевременная коррекция схемы сахароснижающей терапии [9].

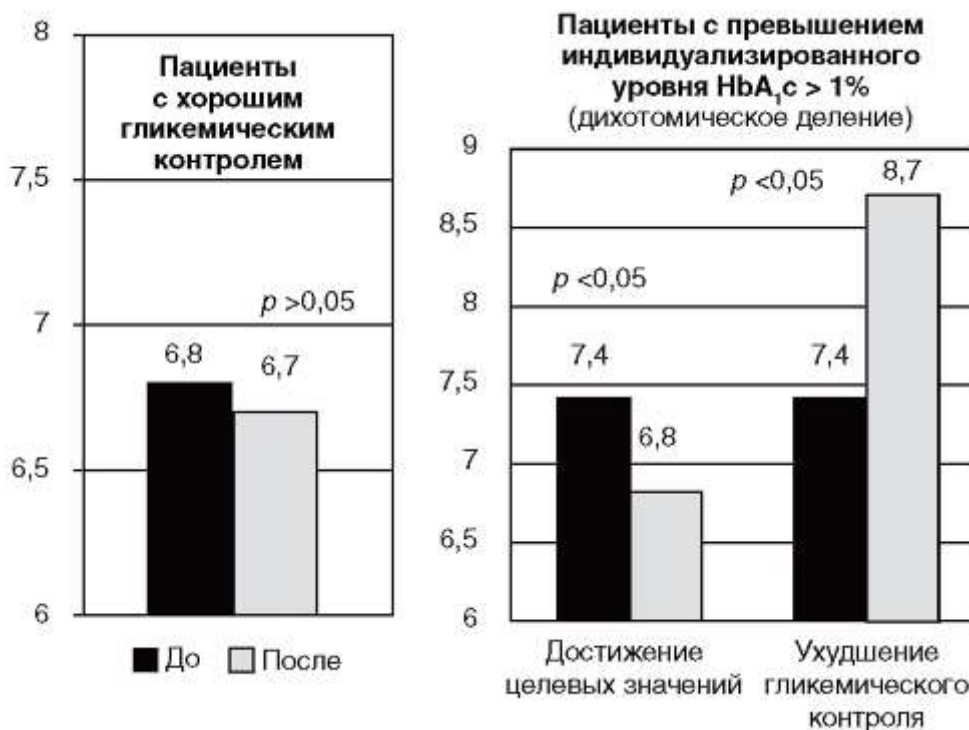


Рис. 5.3. Динамика гликемии в период многодневного религиозного православного поста. Адаптировано согласно Аметову А.С. и Камыниной Л.Л. [9]

Необходимо отметить, что благословение на прохождение пищевого поста следует получить только у священника, знающего особенности жизни пациента и уверенного в его способности к грамотному управлению СД 2-го типа. Обязательным является обсуждение возможности соблюдения пищевых предписаний поста с эндокринологом и получение необходимых индивидуальных рекомендаций по питанию, проведению самоконтроля гликемии и коррекции схемы сахароснижающей терапии.

ЙОМ-КИППУР И ТИША БЕ-АВ

Иудейская религия предписывает представителям мужского пола старше 13 лет и женского старше 12 лет ограничение в принятии пищи и жидкости в продолжение 24 ч на праздник Йом-Киппур (День Очищения) и в период от захода солнца накануне до появления звезд в день праздника Тиша бе-Ав (пост Девятого Ава; в этот день были разрушены Первый и Второй Иерусалимские храмы). Накануне ЙомКиппура предписывается более обильный прием пищи - куски круглой халы после благословения «Амоци» макают в мед. Приготовление к посту Девятого Ава - более длительное, и может заключаться в ограничении употребления мяса и вина в продолжение предшествующих 3 нед [10].

Рассмотрим основные правила безопасного управления СД в продолжение абсолютного суточного поста.

Следует отметить, что СД 2-го типа, хорошо управляемый диетотерапией, не требует специальных предписаний. Время приема неинсулиновых сахароснижающих препаратов представлено в табл. 5.1.

Таблица 5.1

Прием пероральных сахароснижающих препаратов и введение инкретиномиметиков в продолжение абсолютной депривации в период суточного поста пациентами с сахарным диабетом 2-го типа (иудейская традиция). Адаптировано согласно Grajower M.M. [11]

Класс сахароснижающих препаратов	Последняя доза принимается или вводится не позднее:
Бигуаниды	последнего приема пищи перед началом поста
Тиазолидиндионы	
Инкретиномиметик эксенатид	
Инкретиномиметик лираглутид	24 ч перед началом поста
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4	
ПСМ	24 ч (иногда - до 36 ч) перед началом поста
Глиниды	24 ч перед началом поста

Утром в день поста пациент с СД 2-го типа редко нуждается в пероральной сахароснижающей терапии. Даже в случае высокого уровня гликемии в начале поста отсутствие экзогенного поступления углеводов будет способствовать улучшению чувствительности к инсулину и снижать уровень гликемии. Необходимо отметить, что степень физической активности у соблюдающих иудейский пост должна быть минимальной. По согласованию с раввином пищевая депривация может быть смягчена [11].

Пациентам с СД 2-го типа, находящимся на инсулинотерапии в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами, может потребоваться меньшая (от 1/3 до 1/2 обычной) доза инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) продленного действия. Чем лучше контролировался СД в период перед началом поста, тем меньшая доза инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) продленного действия потребуется. Прием неинсулиновых препаратов также регламентируется правилами, представленными в табл. 5.1. Пациентам, использующим базис-болюсную инсулинотерапию, дополнительно к вышеизложенным правилам в отношении инсулина продленного действия также необходим пропуск инъекции инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) короткого или ультракороткого действия в связи с отсутствующим приемом пищи. Однако при выявлении гипергликемии возникает необходимость во введении инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) короткого действия «на снижение».

При подтверждении высокой гипергликемии пост прекращается. Однако во время суточного поста возрастает вероятность развития и гипогликемических состояний. Нежелательно снижение уровня гликемии до уровня ниже 4-5 ммоль/л, особенно у пожилых пациентов и пациентов, ранее перенесших гипогликемические состояния. Важно

знать, что гипогликемию могут имитировать другие состояния, связанные с голоданием, - отказ от кофеина, сопровождаемый появлением головной боли, а также обезвоживание, приводящее к компенсаторной тахикардии. Следует помнить, что развитие обезвоживания, неизбежно сопровождающее абсолютное ограничение жидкости, может вызвать ишемию почечной ткани и способствовать прогрессированию диабетической нефропатии.

РАМАДАН

В классическом наблюдательном исследовании EPIDIAR (Epidemiology of Diabetes and Ramadan), проведенном на территории 11 мусульманских стран, было показано, что 43% мусульман с СД 1-го типа и 79% пациентов с СД 2-го типа соблюдают пост во время месяца Рамадан, который продолжается в течение 28-20 дней. Согласно мировой статистике, число пациентов с СД, соблюдающих Рамадан, колеблется от 40 до 50 млн [12].

Пост длится от восхода солнца до появления звезд и заключается в абсолютной пищевой депривации в светлое время суток. При этом действует запрет на прием лекарственных препаратов. Соблюдающие пост во время Рамадана имеют два главных приема пищи - перед восходом солнца (Сухур) и после его захода (Ифтар). При этом Ифтар, как правило, предполагает совместную трапезу - в мечети, клубах, общественных садах или семейную. Сухур обычно начинается за 2 ч перед восходом и предполагает прием медленноусвояемых углеводов (например, бобовых) и смешанной пищи. Большие по объему приемы пищи, а также высокие квоты углеводной и липидной составляющих недопустимы и должны быть устранены. Необходимо отметить, что соблюдающий Рамадан пациент с СД 2-го типа сохраняет свой привычный уровень физической активности [13].

Проведены крупномасштабные эпидемиологические исследования, оценившие динамику углеводного обмена во время Рамадана. Эти исследования подтвердили необходимость обучения мусульман, страдающих СД, правилам безопасного соблюдения поста. Большинство исследований носило наблюдательный характер. При проведении рандомизированных клинических исследований выборка пациентов не соответствует общепопуляционной, так как пациенты являются более «обученными» и имеют более тесный контакт с эндокринологами до наступления и в период религиозного поста.

Показано, что предварительное обучение управлению СД снижает риск развития гипогликемий в 4 раза. Необходима оценка степени компенсации СД перед началом поста, в случае ухудшения гликемического контроля пост отменяется.

Пациентам с СД 2-го типа, получающим пероральную сахароснижающую терапию, часто требуется перенос приема однократно принимаемых ПСМ на вечернее время по двум причинам: во избежание риска развития гипогликемий в дневное время (даже легких, устраняемых вне поста приемом углеводов), а также традиционно более обильного калоража пищи во время Ифтара. Препараты, обычно принимаемые 2 раза в сутки, распределяются равномерно между Сухуром и Ифтаром. Пациенты, принимающие препараты вне поста в 3 приема (например, метформин), во время Рамадана 1/3 дозы принимают утром, а 2/3 - вечером. Доза инкретинов и пиоглитазона не требует коррекции. Пациентам, принимающим ПСМ, необходимо проводить тщательный контроль уровня гликемии с целью своевременного снижения их дозы. Например, пациенту, принимающему вне Рамадана гликлазид быстрого высвобождения в дозе 80 мг 2 раза в день, во время Рамадана предписывается прием 40 мг перед Сухуром и 80 мг перед Ифтаром.

Важное значение имеет терапевтическое обучение пациентов до наступления Рамадана, и это в большинстве мусульманских стран проводится при государственной поддержке. Уже разработаны программы для обучения пациентов в предшествующий Рамадану период. Внедрено использование интерактивных карт для группового обучения (рис. 5.4, см. цв. вклейку). Проблема хорошего гликемического контроля отражена в ряде гайдлайнов по управлению СД в период Рамадана, в том числе - международных, разработанных под эгидой ВОЗ.

Таким образом, в период Рамадана необходимо избегать больших по объему приемов пищи. Содержание простых и сложных углеводов в пищевом рационе должно быть сбалансированным. С целью устранения постпрандиальной гипергликемии рекомендуются физические упражнения.

Представленная динамика параметров липидного профиля отличается по результатам исследований, проведенных в разных странах. Так, у пациентов, проживающих в Марокко и придерживающихся средиземноморской диеты, выявлена положительная динамика, в то время как у проживающих в Саудовской Аравии и употребляющих большое количество насыщенных жиров - динамика липидограммы была отрицательной [14].

Подтверждена безопасность соблюдения Рамадана пациентами с хронической болезнью почек 2-5 и СД 2-го типа, несмотря на существующие ренальные проблемы, связанные с необходимостью ограничения в составе пищи белка и экзогенного ХС (рис. 5.5) [15]. Показана безопасность соблюдения Рамадана и пациентами с СД 2-го типа, перенесшими трансплантацию почек [16].

Крупномасштабные наблюдательные исследования акцентированы, прежде всего, на динамике гликемического контроля. Профильные исследования, предпринятые с целью оценки калоража питания и уровня физической активности у исповедующих Ислам пациентов с СД 2-го типа, немногочисленны. Представляет несомненный интерес обобщение опыта Хаджа у пациентов с СД 2-го типа.

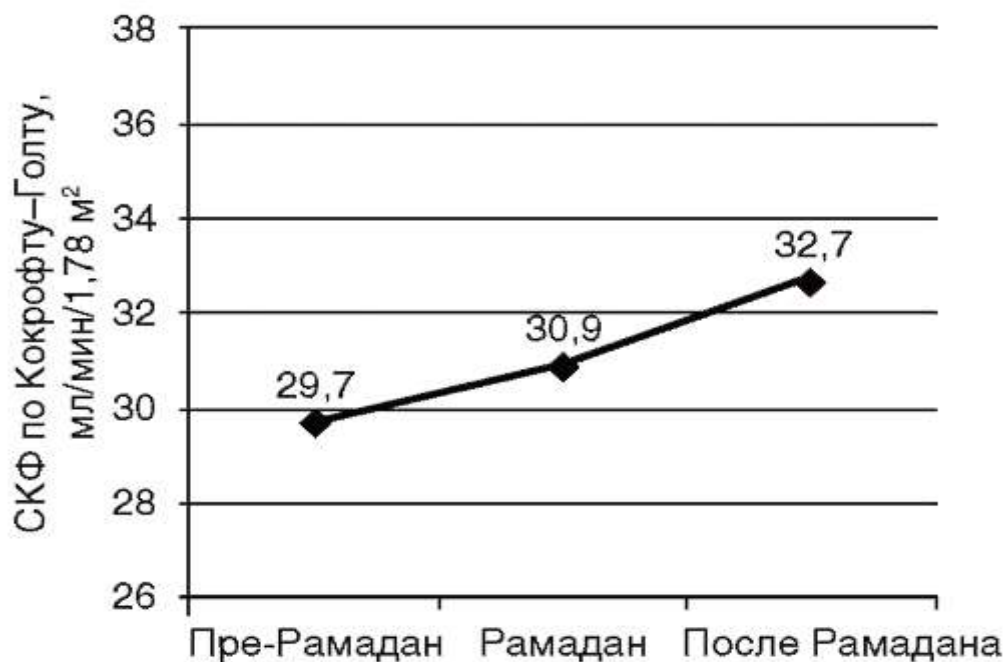


Рис. 5.5. Динамика скорости клубочковой фильтрации по Кокрофту-Голту у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек в период Рамадана, а также в предшествующий и последующие ему периоды. Адаптировано согласно Bernieh B. et al. [15]

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К СОБЛЮДЕНИЮ РЕЛИГИОЗНОГО ПОСТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Необходимость активного управления СД 2-го типа в период религиозного поста обусловлена сильной корреляцией между выполнением религиозных предписаний поста (пищевые ограничения) и качеством жизни. Соблюдение предписаний поста разрешается только пациентам с хорошим качеством гликемического контроля. Грамотное прохождение периода поста предполагает своевременный и более частый самоконтроль гликемии и необходимость обсуждения пациентом совместно с эндокринологом пищевых ограничений поста и схемы оптимальной сахароснижающей терапии в этот период. Необходимо терапевтическое обучение пациента в предшествующий посту период с целью поддержания хорошего качества гликемического контроля и в период религиозного поста. Пищевое поведение является важным имеющимся у пациента инструментом для устранения нежелательных гипер- и гипогликемических состояний (высокой вариабельности гликемии).

Общие противопоказания к проведению религиозного поста пациентами с СД 2-го типа, представлены в табл. 5.2.

Таблица 5.2

Противопоказания к соблюдению религиозного поста у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Абсолютные	Относительные
Плохое качество гликемического контроля Беременность Кормление грудью Высокий риск гипогликемий Выраженная почечная и печеночная недостаточность Инфекционный процесс Недавно перенесенные ОИМ, инсульт или транзиторная ишемическая атака	Высокий риск гипогликемий Пожилой возраст (наличие высокой коморбидности) Невозможность проведения самоконтроля гликемии Стенокардия

ВЫВОДЫ

- Соблюдение религиозного поста возможно для большинства пациентов с СД 2-го типа при условии освоения ими правил безопасного управления заболеванием и при отсутствии противопоказаний к прохождению поста.
- Соблюдение многодневного православного поста с медицинской точки зрения разрешается большинству пациентов, страдающим СД 2-го типа, желающих соблюдать религиозную пищевую традицию.
- Управление СД 2-го типа в период поста предполагает следование правилам рационального питания, проведение тщательного самоконтроля гликемии и своевременную коррекцию схемы сахароснижающей терапии.
- В период поста целесообразно использование препаратов, обладающих глюкозозависимым антигипергликемическим эффектом (инкретины, метформин), и аналогов инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного).

- Необходима организация школ СД с факультативным циклом, ориентированным на освещение проблем, связанных с особенностями соблюдения религиозного поста в отношении пищевых регламентаций.

- Необходимо знание эндокринологом (клиницистом, учителем; независимо от его профессиональной принадлежности) диабетологических особенностей пищевых ограничений поста у представителей всех конфессий.

Список литературы

1. *Paneni F., Beckman J., Creager M., Cosentino F.* Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I // *Eur. Heart J.* - 2013. - Vol. 34, N 31. - P. 2436-2443.

2. *Аметов А.С., Камынина Л.Л.* Управление сахарным диабетом 2-го типа в период религиозного поста // *Врач.* - 2014. - № 7. - С. 28-31.

3. *Аметов А.С., Камынина Л.Л.* Устранение постпрандиальной гипергликемии - приоритетная цель управления сахарным диабетом 2-го типа в период религиозного поста // *Материалы VIII Национального конгресса терапевтов.* - М., 20-22 нояб. 2013. - С. 8.

4. *Zhang X., McGeoch S., Megson I. et al.* Oat-enriched diet reduces inflammatory status assessed by circulating cell-derived microparticle concentrations in type 2 diabetes // *Mol. Nutr. Food Res.* - 2014. - Vol. 58, N 6. - P. 1322-1332.

5. *Jenkins A., Kacinik V., Lyon M., Wolever T.* Effect of adding the novel fiber, PGX®, to commonly consumed foods on glycemic response, glycemic index and GRIP: a simple and effective strategy for reducing post prandial blood glucose levels - a randomized, controlled trial // *Nutr. J.* - 2010. - Vol. 9. - P. 58.

6. *Imai S., Fukui M., Kajiyama S.* Effect of eating vegetables before carbohydrates on glucose excursions in patients with type 2 diabetes // *J. Clin. Biochem. Nutr.* - 2014. - Vol. 54, N 1. - P. 7-11.

7. *Аметов А.С., Камынина Л.Л.* Минимизация пищевых зигзагов на рубеже многодневного поста у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Материалы XIII Всероссийского конгресса диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье».* - М., 13-15 дек. 2013. - С. 7-8.

8. *Камынина Л.Л.* Диабетологические аспекты соблюдения религиозного поста пожилыми пациентами // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Пожилкой больной. Качество жизни».* - М., 5-6 окт. 2014.

9. *Камынина Л.Л., Аметов А.С.* Следование пищевым ограничениям религиозного поста как критерий качества гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трансляционные исследования в инновационном развитии здравоохранения».* - СПб., 15-17 мая 2014. - С. 15.

10. *Katz Y., Zangen D., Leibowitz G., Szalalt A.* Diabetic patients in the Yom Kippur fast - who can fast and how to treat the fasting patients // *Harefuah.* - 2009. - Vol. 148, N 9. - P. 586-91, 659, 658.

11. *Grajower M.M.* Management of diabetes mellitus on Yom Kippur and other Jewish fast days // *Endocr. Pract.* - 2008. - Vol. 14, N 3. - P. 305-311.

12. *Salti I., Benard E., Detournay B. et al.* A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology

of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study // *Diabetes Care*. - 2004. - Vol. 27, N 10. - P. 2306-2311.

13. *Almaatouq M.A.* Pharmacological approaches to the management of type 2 diabetes in fasting adults during Ramadan // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* - 2012. - Vol. 5. - P. 109-119.

14. *Shehab A., Abdulle A., El Issa A. et al.* Favorable changes in lipid profile: the effects of fasting after Ramadan // *PLoS One*. - 2012. - Vol. 7, N 10. - P. e47615.

15. *Bernieh B., Al Hakim M.R., Boobes Y., Abu Zidan F.M.* Fasting Ramadan in chronic kidney disease patients: clinical and biochemical effects // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* - 2010. - Vol. 21, N 5. - P. 898-902.

16. *Ghalib M., Qureshi J., Tamim H. et al.* Does repeated Ramadan fasting adversely affect kidney function in renal transplant patients? // *Transplantation*. - 2008. - Vol. 85, N 1. - P. 141-144.

Глава 6. Бариатрическая хирургия в лечении сахарного диабета 2-го типа и ожирения

Ю.И. Яшков, Е.В. Карпова, А. С. Аметов

Хирургические методы лечения в настоящее время наиболее эффективны при тяжелых, клинически выраженных формах ожирения (т.н. морбидное ожирение) [1]. Хорошо известно, что бариатрические (от греч. *baros* - тяжелый, весомый, грузный) операции, то есть операции, выполняемые на органах пищеварительного тракта с целью снижения массы тела, оказывают положительное влияние на течение целого ряда заболеваний, развивающихся по мере увеличения массы тела (артериальной гипертензии, синдрома ночного апноэ, дисфункции яичников, полиартралгии и др.). СД 2-го типа, безусловно, относится к наиболее значимым и опасным заболеваниям, ассоциированным с ожирением. Так, известно, что СД 2-го типа у 70-80%, а по отдельным данным - даже более чем у 90% пациентов развивается именно на фоне избыточной массы тела. Наиболее неблагоприятным в этом плане является абдоминальный тип ожирения, как правило, сочетающийся с комплексом гормональных и метаболических нарушений, объединенных в понятие «метаболический синдром». По нашим данным, СД 2-го типа был выявлен у 19,7% лиц, перенесших различные операции по поводу морбидного ожирения.

В отличие от СД 1-го типа, СД 2-го типа, как правило, развивается в условиях гиперфункции β -клеток поджелудочной железы (гиперинсулинемии) и инсулинорезистентности, то есть в условиях недостаточного биологического ответа клеток на инсулин при его достаточной концентрации в крови. Нарушенная чувствительность тканей к инсулину составляет основу метаболического синдрома и определяет развитие еще ряда ассоциированных с ним заболеваний и состояний (артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, дислипидемии, коагулопатии, нарушения обмена мочевой кислоты и т.д.), в конечном итоге приводящих к развитию атеросклероза и смерти от ССЗ. К основным маркерам инсулинорезистентности относятся гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, апо- β -липопротеинемия.

Помимо этого, для инсулиновой резистентности также характерны жировая дистрофия печени и поджелудочной железы, высокая концентрация СЖК в портальной системе, которая может поддерживаться как за счет липолиза висцерального жира, так и избыточным количеством усваиваемого пищевого жира и состоянием метаболизма липидов. Наряду с ожирением причиной нарушенной чувствительности тканей к инсулину может быть генетически обусловленная недостаточность ферментов, участвующих в метаболизме поступающего с пищей жира (липопротеинлипазы,

триглицеридлипазы). Следовательно, можно предположить, что ключевым фактором, воздействующим на инсулинорезистентность, а следовательно и на патогенез СД 2-го типа, является эффективное лечение абдоминального ожирения и ограничение количества усваиваемого пищевого жира. У лиц, не страдающих ожирением, последний механизм выходит на первый план.

Как известно, основной целью лечения СД является достижение хорошего метаболического контроля, что в реальных условиях жизни больных при сохраняющемся образе жизни, питании и стереотипе пищевого поведения представляет достаточно трудную задачу. И здесь во многом просматривается аналогия с патологией морбидного ожирения, когда, казалось бы, хорошо разработанные научно обоснованные принципы рационального питания и поведенческой терапии не работают на практике, поскольку подавляющее большинство пациентов оказываются неспособными к требуемой радикальной перемене образа жизни и питания. О том, что существующие традиционные методы консервативного лечения СД 2-го типа (диетотерапия, физическая активность, пероральные сахароснижающие препараты, инъекционные инкретиномиметики, инсулинотерапия) далеко не всегда обеспечивают положительный эффект на долгосрочной основе, свидетельствует высокая частота осложнений СД, смертность от них и от ССЗ, ассоциированных с СД.

Применение бариатрических операций обосновано у лиц, страдающих морбидным ожирением, при неэффективности консервативных методов лечения (ИМТ свыше 40 кг/м²), а у лиц, страдающих СД 2-го типа или другими ассоциированными с ожирением заболеваниями, - при индексе свыше 35 кг/м² [2, 3] (рис. 6.1). Необходимо отметить, что хотя опасности, связанные с наличием СД 2-го типа у пациентов с меньшим ИМТ также очевидны, вопрос о применении хирургических методов лечения при ИМТ менее 35 кг/м², и особенно с ИМТ <30 кг/м², в настоящее время находится в стадии изучения и накопления мультицентрового клинического материала.

Выбор терапии в зависимости от ИМТ

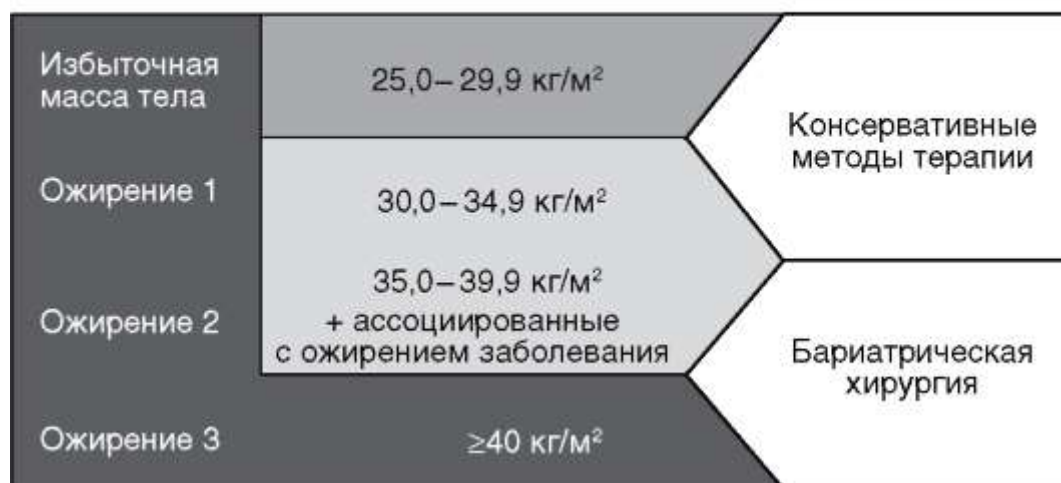


Рис. 6.1. Показания к бариатрической хирургии в зависимости от индекса массы тела

Абсолютными противопоказаниями к бариатрическим операциям являются:

- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- беременность;
- алкоголизм, наркомания, тяжелые психические заболевания;
- онкологические заболевания;

- тяжелые необратимые изменения со стороны жизненно важных органов.

При выборе адекватной лечебной тактики ведения пациентов с ожирением предлагаем использовать следующие алгоритмы (рис. 6.2, 6.3). Важно еще отметить, что лечение с помощью бариатрической хирургии на современном уровне должно обязательно осуществляться мультидисциплинарной командой, включающей в себя следующих специалистов: эндокринолога, диетолога, психолога, кардиолога, хирурга и анестезиолога.

При бариатрических операциях эффективное снижение массы тела достигается либо путем уменьшения объема желудка (гастроограничительные или рестриктивные операции), либо за счет выключения из пищеварения значительного участка тонкой кишки (шунтирующие операции). К группе рестриктивных операций относятся вертикальная гастропластика (ВГП) (см. рис. 6.5), бандажирование желудка (БЖ) (см. рис. 6.6), продольная резекция желудка (ПРЖ) (см. рис. 6.12), к мальабсорбтивным операциям - еюноилеошунтирование (в настоящее время практически не применяется), билиоинтестинальное шунтирование, дуоденоилеошунтирование, резекция тонкой кишки. Существуют и комбинированные операции, которые в разной степени сочетают в себе рестриктивный и мальабсорбтивный компоненты: гастрощунтирование (ГШ) (см. рис. 6.7), билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) в различных модификациях (см. рис. 6.8 и 6.9).

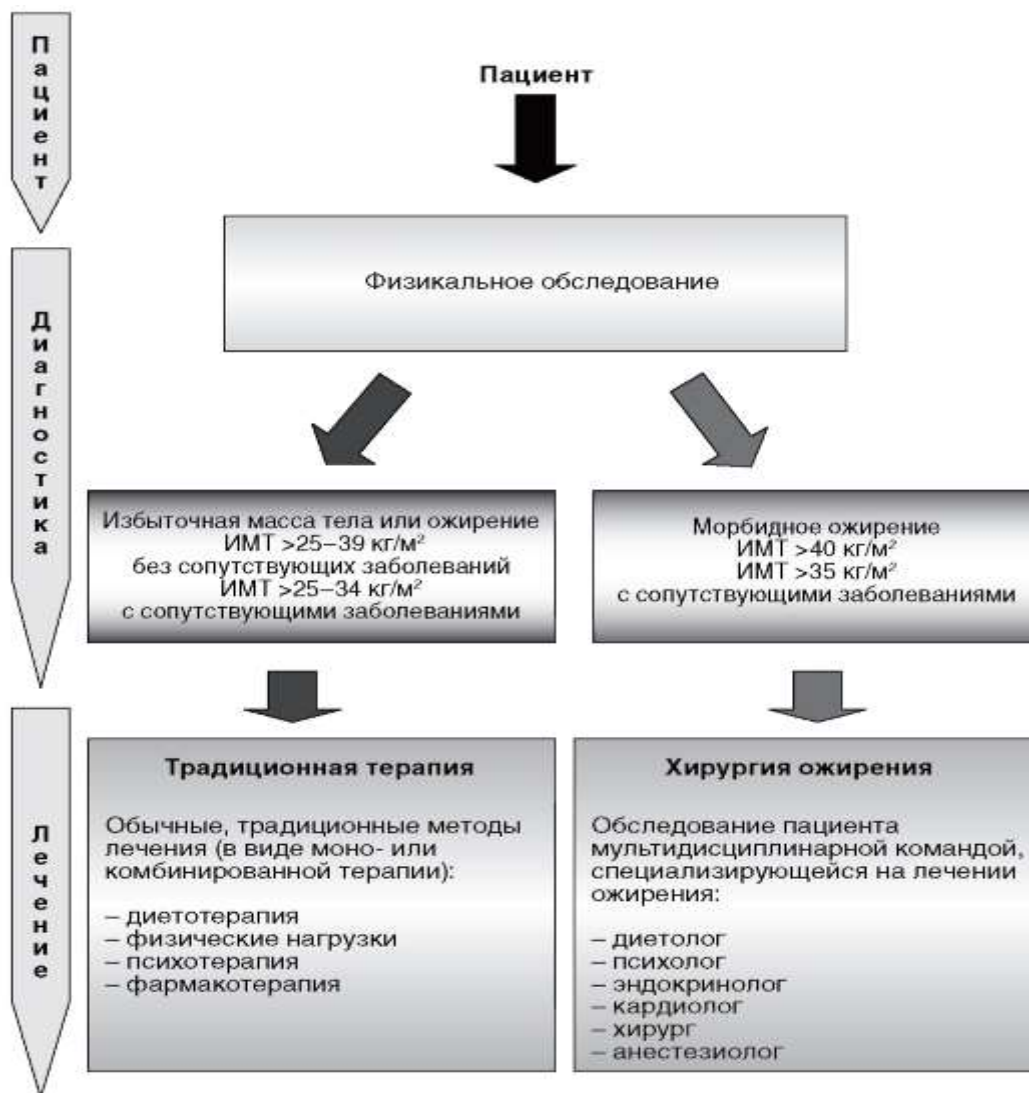


Рис. 6.2. Выбор адекватного лечения для пациентов с избыточной массой тела или ожирением



Рис. 6.3. Макет работы в междисциплинарной команде

О положительном влиянии хирургически вызванного снижения массы тела на течение СД 2-го типа известно из многочисленных публикаций, посвященных результатам хирургического лечения морбидного ожирения. Так, уже со времени широкого внедрения в практику еюноилеошунтирования [4], указывалось на регрессирование СД 2-го типа после этой операции, быстрое возвращение к нормальным показателям уровня инсулина в крови. В 1980-х годах, по мере разработки и внедрения современных бариатрических операций, было показано, что после различных видов гастропластики, а также ГШ и БПШ эффект наступления нормогликемии при нарушенном углеводном обмене наблюдался уже с первых недель и даже дней после операции, то есть задолго до существенного снижения массы тела [5, 6]. Следовательно, воздействие бариатрических операций при нарушенном углеводном обмене не может быть сведено только к потере массы тела, а эффект бариатрических операций при СД 2-го типа следует считать первичным и независимым по отношению к снижению массы тела.

В отечественной литературе вопрос о возможности коррекции СД 2-го типа хирургическим путем нами впервые был поднят в 2000 г. При этом отмечалась возможность достижения хирургическим путем устойчивой ремиссии СД 2-го типа вне зависимости от степени избыточной массы тела и без дополнительной сахароснижающей терапии [7, 8].

В экспериментальном исследовании на крысах Goto-Kakizaki с искусственно вызванным СД 2-го типа без ожирения F. Rubino и соавт. продемонстрировали, что антидиабетический эффект бариатрических операций возможен не только при ожирении. Было показано, что после дуоденоюноилеозунтирования наступала быстрая компенсация углеводного обмена, также не зависевшая от снижения массы тела [9]. Об этом же свидетельствуют и пока немногочисленные наблюдения успешного лечения СД 2-го типа у лиц, не страдающих выраженным ожирением [10-12].

В долгосрочном исследовании Sweden Obesity Study группа из 2010 пациентов, подобранных по возрасту, полу, ИМТ и сопутствующим заболеваниям и перенесших хирургическое лечение, сравнивалась в течение 15 лет с группой контроля из 2037 пациентов, получавших консервативное лечение. Было показано, что операции, целью которых было снижение веса, часто приводили к исчезновению или улучшению течения СД 2-го типа, а также к снижению риска развития ОИМ в 43% случаев, а общей смертности - на 31%. Причем уменьшение как частоты ОИМ, так и общей летальности наблюдалось почти исключительно у больных СД 2-го типа. Послеоперационная летальность была низкой и составляла ~0,25%. Менее впечатляющие результаты были получены у пациентов, находившихся на консервативной терапии (рис. 6.4).

Динамика массы тела у пациентов в исследовании SOS в течение 10 лет

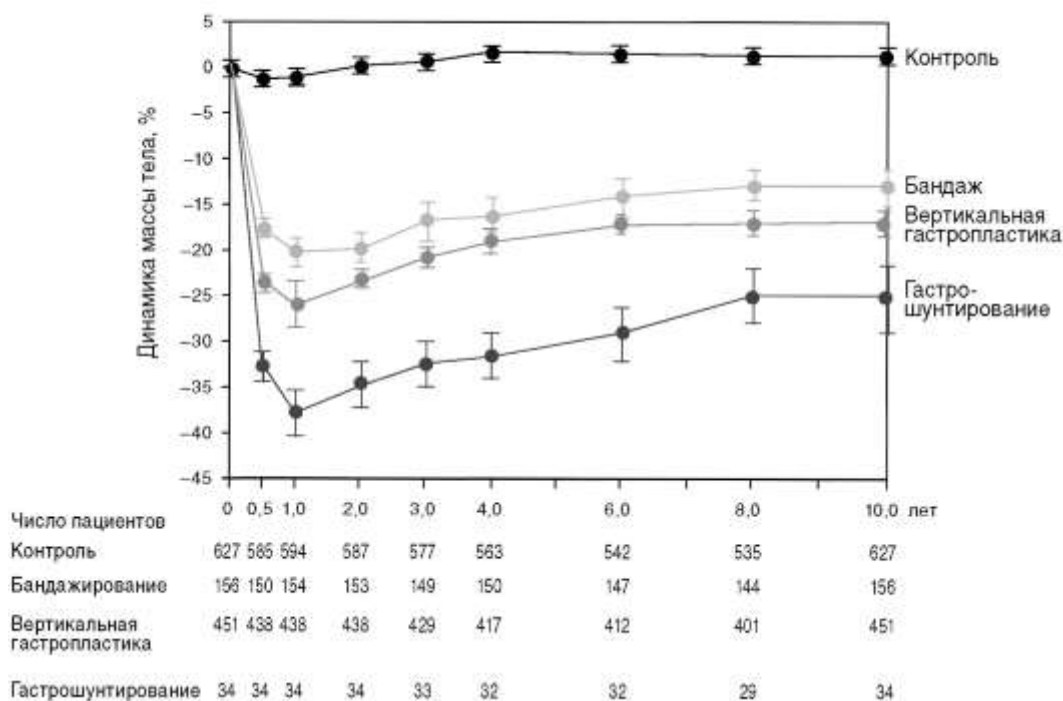


Рис. 6.4. Результаты исследования Sweden Obesity Study по лечению ожирения

На 14-м Всемирном съезде IFSO в Париже в 2009 г. H. Buchwald представил данные метаанализа 621 исследования, охватывающих 135 246 пациентов (средний возраст 40,2 года, средний ИМТ 47,9 кг/м²; 79,6% женщин). СД был выявлен у 22,3% пациентов. Полное устранение СД в результате различных бариатрических операций наступило у 78,1% пациентов, причем в сроки наблюдения после 2 лет - сохранялось у 74,6%. Табл. 6.1 иллюстрирует, что, хотя при всех операциях, предпринятых в связи с ожирением, положительный эффект при СД 2-го типа имеет место, вероятность

достижения устойчивой ремиссии СД 2-го типа при разных видах операций различается. Это не случайно, поскольку каждая из операций по-разному затрагивает патогенетические звенья заболевания и воздействует на основу его развития - инсулинорезистентность.

Таблица 6.1

Сравнительная эффективность различных бариатрических операций при сахарном диабете 2-го типа, по данным метаанализа Н. Buchwald et al. (2009)

Виды операций	Эффективность операции при СД 2-го типа, %	
	Полное исчезновение симптомов СД	Полное исчезновение либо улучшение течения СД 2-го типа, %
БЖ	56,7	80,6
Гастропластика	79,7	87,2
ГШ	80,3	84,5
БПШ (отведение)	95,1	99,0

После ВГП - одной из разновидностей рестриктивных операций на желудке - нормализация уровня гликемии у больных СД 2-го типа, по нашим данным, наблюдалась уже к концу 2-й нед, что следует связывать с вынужденным стойким переходом пациентов на низко сверхнизкокалорийную диету (рис. 6.5).

В области субкардии при помощи сшивателей выделяется вертикально ориентированная малая часть желудка, соединенная с остальной частью желудка узким переходом. Операция приводит к устойчивому количественному ограничению в еде, снижению триглицеридемии по мере уменьшения массы тела. Эффект при СД 2-го типа отчетливо выражен в первые месяцы и годы, но не всегда устойчив на долгосрочной основе.

Вместе с тем в течение первой недели после ВГП, как, впрочем, и после других операций, на фоне операционного стресса может наблюдаться гипергликемия и возникать необходимость в кратковременной инсулинотерапии.

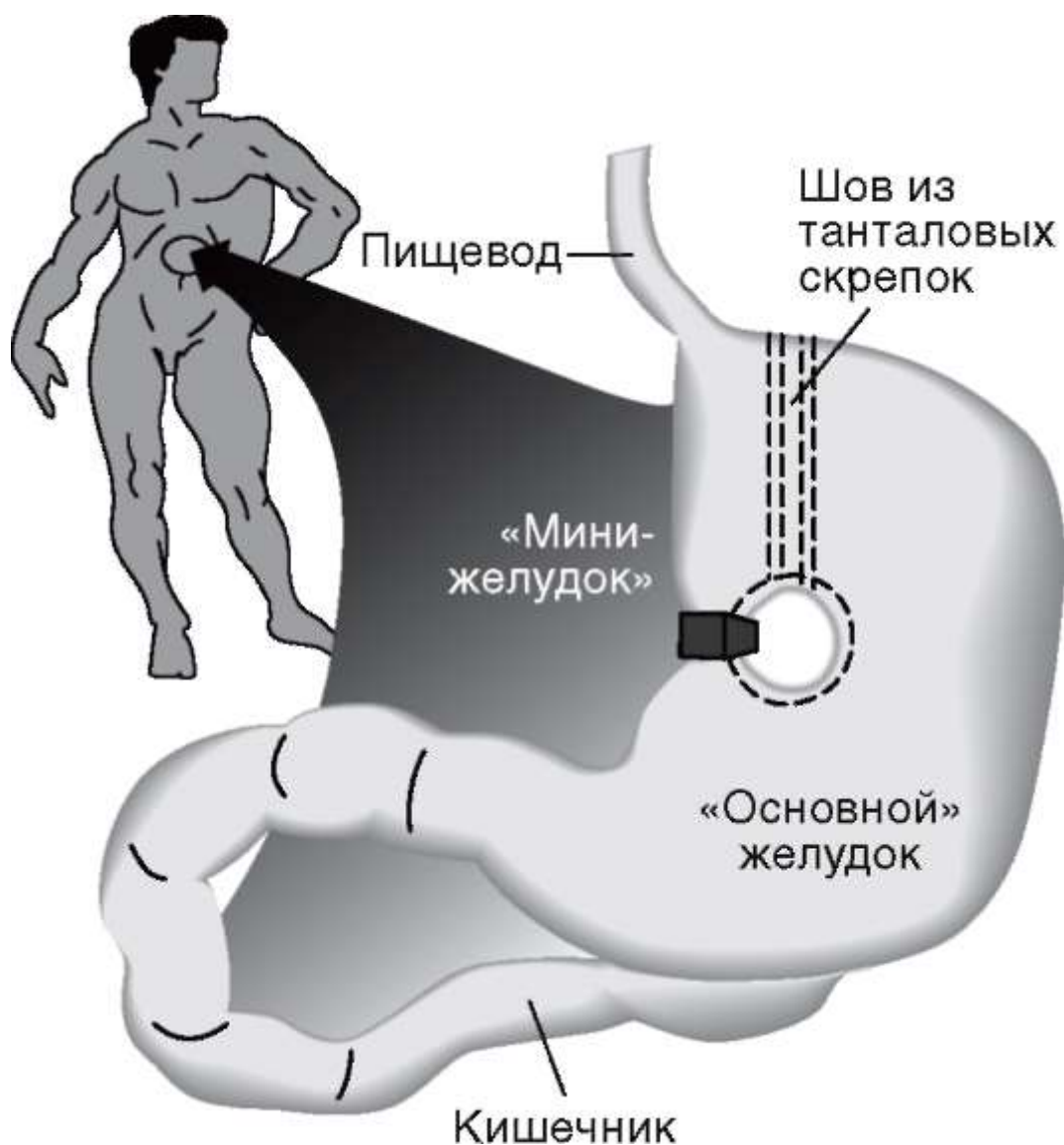


Рис. 6.5. Схема операции вертикальной гастропластики в модификации E. Mason (1982)

В последующем пациенты в течение длительного времени обычно не нуждались ни в терапии инсулином растворимым (человеческим генно-инженерным), ни в других сахароснижающих препаратах, причем у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и легкой формой СД 2-го типа этот эффект сохранялся на протяжении многих лет. В другом нашем исследовании было показано достаточно предсказуемое снижение базального уровня инсулина уже с первых дней после ВГП, а к периоду наступления стабилизации массы тела ни у одного из оперированных пациентов не было отмечено гиперинсулинемии натощак по сравнению с 51,9% больных до операции [13].

При средней степени тяжести заболевания лечебный эффект ВГП как в плане снижения массы тела, так и в плане коррекции нарушений углеводного обмена у большинства пациентов со временем нивелировался, поскольку в условиях количественного ограничения в еде значительная часть из них переходила на употребление высококалорийных продуктов питания в жидком и полужидком виде [14]. Наши наблюдения, как и данные зарубежных авторов, показали высокую частоту рецидивов ожирения и ассоциированных заболеваний, включая СД 2-го типа, в отдаленные сроки после ВГП. По этим причинам некоторым пациентам требовалось повторное оперативное лечение - ГШ или БПШ, позволившее добиться как устойчивого снижения массы тела, так и нормализации углеводного и липидного обменов на

долгосрочной основе. Это обстоятельство, а также разработка альтернативных видов операций способствовали значительному уменьшению частоты применения ВГП.

К рестриктивным операциям также относится достаточно популярная в Европе операция БЖ (рис. 6.6).

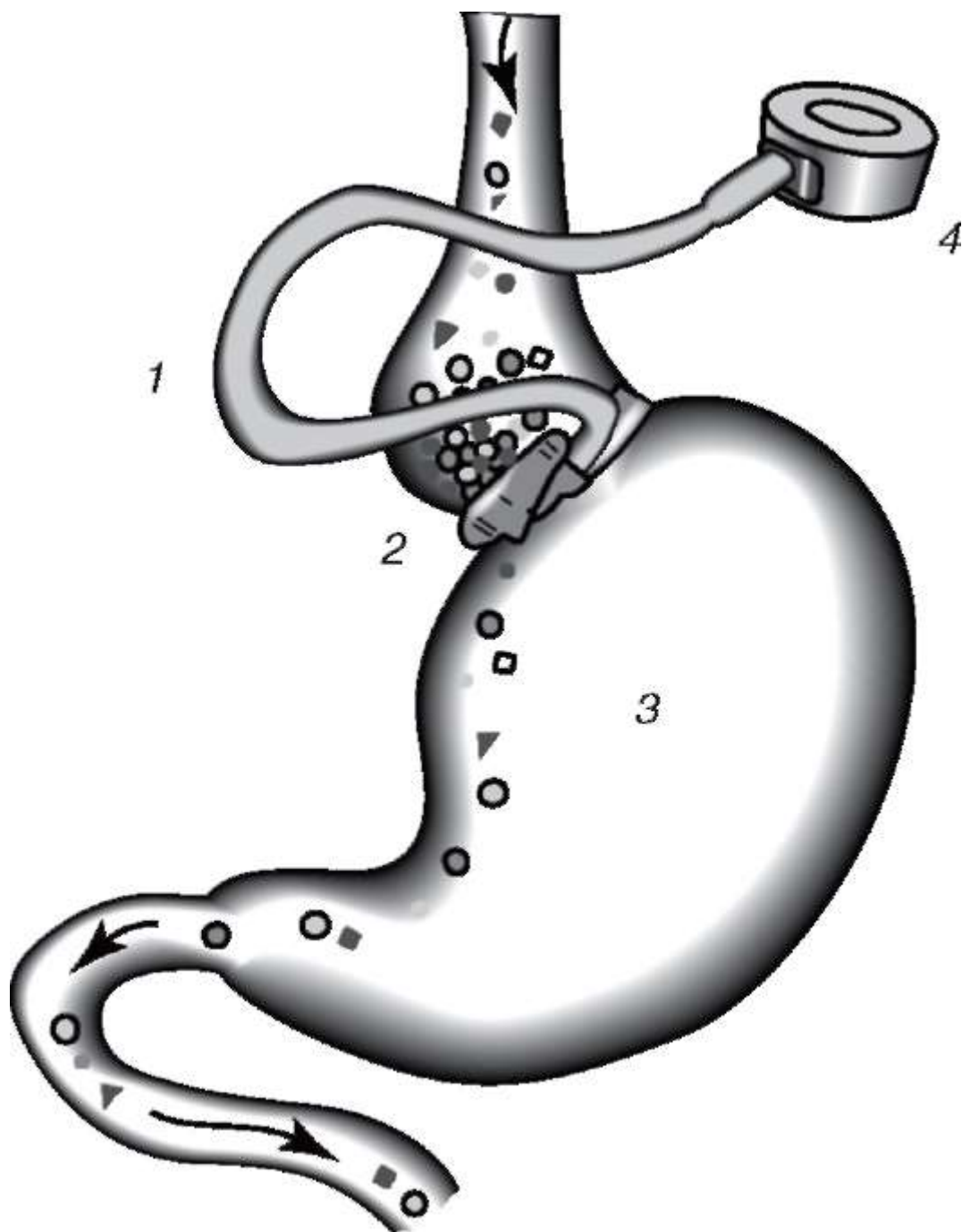


Рис. 6.6. Схема операции бандажирования желудка с использованием силиконовых регулируемых систем: 1 - малая часть желудка; 2 - желудочный бандаж; 3 - большая часть желудка; 4 - инъекционный порт

Формирование малой части желудка в области субкардии осуществляется с помощью регулируемой силиконовой манжеты. Операция способствует количественному ограничению в еде за счет быстрого наступления чувства насыщения. При адекватно заполненной системе эффект при СД 2-го типа определяется количественными ограничениями в еде, степенью снижения массы тела, снижением триглицеридемии по мере уменьшения массы тела. Долгосрочный результат операции при СД 2-го типа во

многим зависит от технического состояния, степени заполнения системы и комплайентности пациента.

В отличие от ВГП, рестриктивный эффект БЖ наступает не сразу после операции, а лишь по мере адекватного заполнения системы бандажа. У большинства пациентов БЖ обеспечивает существенное снижение энергетической ценности рациона питания и снижение массы тела, превышающее 50% от дооперационного избытка веса. В этом случае БЖ оказывает эффективное воздействие на углеводный обмен, превышающее возможности консервативной терапии [15]. Вместе с тем у определенной части пациентов, перенесших БЖ, снижение массы тела не столь значительно, и, по некоторым сведениям, эффективность снижения массы тела у лиц с СД 2-го типа была ниже по сравнению с лицами, не имевшими данного заболевания. Хотя эта операция считается полностью обратимой, уменьшение объема заполнения манжеты ниже необходимого уровня, а также выход из строя регулируемой системы практически неизбежно приводит к восстановлению избыточной массы тела и повышению уровня глюкозы в крови у больных СД 2-го типа. При минимальной частоте периоперационных осложнений и летальности, составляющей доли (%), в отдаленные сроки после БЖ существует вероятность недостаточного эффекта, обусловленного как «техногенными» причинами, связанными с наличием имплантата, так и «фактором пациента», то есть его комплайентностью. В связи с этим, а также возможностью отдаленных осложнений, после БЖ также возможно выполнение повторных операций. Наиболее характерные побочные эффекты и осложнения, которые могут возникнуть после различных видов операций, представлены в табл. 6.2.

Таблица 6.2

Наиболее значимые побочные эффекты и осложнения бариатрических операций

Побочные эффекты и осложнения	Лечебная тактика
Неспецифические осложнения	
Частые рвоты в поздние сроки	Требуют выяснения причины (органический стеноз, неправильное пищевое поведение). При отсутствии органической причины - коррекция пищевого поведения. При излишне частых рвотах требуется парентеральное назначение витамина для предупреждения полиневропатии и энцефалопатии (синдрома Вернике-Корсакова)
Синдром белковой мальабсорбции, дефицита макро- и микронутриентов (витаминов, кальция, железа и т.д.)	Требуются соответствующая коррекция диеты, заместительная терапия, в редких случаях - парентеральное питание

Продолжение табл. 6.2

Побочные эффекты и осложнения	Лечебная тактика
Рецидивы ожирения и ассоциированных заболеваний	Выяснение причины, коррекция диеты, при отсутствии эффекта - проведение повторных операций

Анемия (дефицит железа, витамина В ₁₂ , фолиевой кислоты)	Лечение в зависимости от вида анемии	
Послеоперационные грыжи	Хирургическое лечение, обычно одновременно с абдоминопластикой	
Камнеобразования в желчном пузыре	Возможно после любой операции, обеспечивающей быстрое и значительное снижение массы тела. В первый год после операции требуется периодический ультразвуковой контроль. При ГШ и, особенно, при БПШ рекомендуется превентивная холецистэктомия	
Тромбоз глубоких вен, легочная эмболия	Пациенты с ожирением относятся к группе повышенного риска. Требуется периоперационные профилактические мероприятия (эластическая компрессия нижних конечностей, назначение антикоагулянтов, ранняя активизация)	
Спаечная болезнь	При полном нарушении кишечной проходимости - хирургическое лечение	
Специфические осложнения при различных видах операций		
БЖ	Обструкция выходного отдела из малой части желудка, «Соскальзывание» бандажа («слиппадж»), расширение малой части желудка	Удаление наполнителя из системы, парентеральное питание, в последующем постепенное регулирование бандажа либо хирургическое лечение
	Протечка манжеты, соединительной трубки либо порта	Ликвидация повреждения либо замена системы или ее компонентов
	Инфекция порта	Удаление порта либо всей системы бандажа
	Миграция (пролежень) бандажа в просвет желудка	Требуется удаления системы с выполнением альтернативной операции
	Рефлюкс-эзофагит, бронхит, астмоидные приступы	Требуется частичное или полное удаление наполнителя из системы
	Недостаточная эффективность операции при нормальной функции системы	Конверсия в другие виды операций
ВГП	Реканализация скрепочного шва, рецидив ожирения	Конверсия в другие виды операций
	Стеноз, обструкция соустья	Эндоскопическая дилатация, ликвидация стеноза

Окончание табл. 6.2

Побочные эффекты и осложнения		Лечебная тактика
	Осложнения, связанные с наличием ленты или кольца	Удаление инородного материала
ПРЖ	Несостоятельность скрепочного шва	Ревизия, ликвидация дефекта, возможно эндоскопическое стентирование
	Стеноз желудочной трубки	Ликвидация стеноза
	Недостаточный эффект операции	Выполнение ГШ либо БПШ в дополнение к ПРЖ
ГШ	Демпинг-синдром	Подбор рациона с исключением в первую очередь сладких и молочных продуктов
	Язва соустья или тонкой кишки	Противоязвенная терапия, при неэффективности - хирургическое лечение
	Стеноз, обструкция соустья	Эндоскопическая дилатация (эффективна ~ в 90% случаев)
БПШ	Диарейный синдром	Подбор диеты с ограничением потребления жиров и жидкости
	Синдром белковой мальабсорбции	Коррекция диеты, парентеральное питание, при неэффективности - включение в пищеварение дополнительного отрезка тонкой кишки
	Недостаточный эффект (редко)	Укорочение длины алиментарной и общей петель

Хотя рестриктивные операции на желудке достаточно безопасны и в целом благоприятно воздействуют на углеводный обмен при СД 2-го типа, они уступают по эффективности более сложным операциям - ГШ и БПШ [16].

Малая часть желудка полностью изолирована от остальной его части и анастомозирована с выключенной по Ру петлей тонкой кишки. Клинически выраженный эффект при СД 2-го типа достигается за счет устойчивого количественного ограничения в еде, выключения двенадцатиперстной кишки, присутствия элемента мальабсорбции. Операция обладает отчетливо выраженным инкретиновым эффектом. Эффективна на долгосрочной основе у значительного большинства (более 80%) пациентов с СД 2-го типа.

ГШ (рис. 6.7). Клинические результаты применения ГШ при морбидном ожирении, сочетающемся с СД 2-го типа, были впервые наиболее полно представлены в работах W. Rogies и соавт. У 121 из 146 больных (82,9%) с СД 2-го типа и у 150 из 152 (98,7%) больных с нарушенной толерантностью к глюкозе удавалось поддерживать нормогликемию, а также нормальный уровень HbA_{1c} и инсулина в течение длительного времени после ГШ.

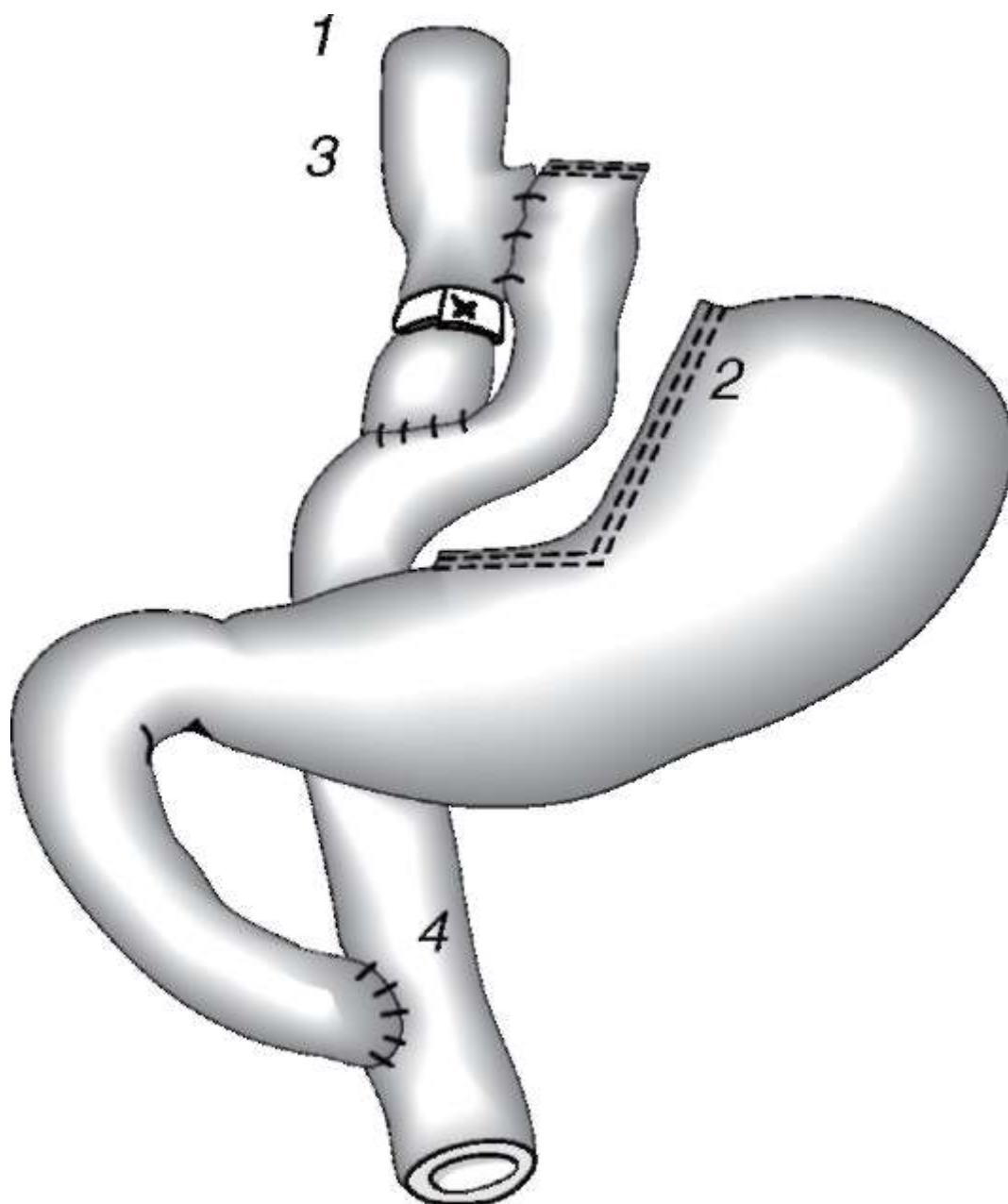


Рис. 6.7. Схема операции гастропунтирования (модификация J. Capella и R. Capella): 1 - пищевод; 2 - желудок; 3 - малая часть желудка; 4 - тощая кишка

У больных, находившихся на инсулинотерапии перед операцией, уже вскоре после нее отпадала необходимость как в инъекциях инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного), так и в других сахароснижающих препаратах. Гипергликемия, хотя и в меньшей степени, сохранялась лишь у незначительной части больных (5,4%) в более старшей возрастной группе, с более длительным анамнезом заболевания, а также у пациентов с неудовлетворительным результатом ГШ, обусловленным реканализацией скрепочного шва [17]. В 1995 г. эти же авторы показали, что хирургическое лечение более эффективно корректирует нарушения углеводного обмена, чем любой вид консервативной терапии [18], а еще чуть позже - отметили снижение летальности до 1,0% в год среди прооперированных больных с СД 2-го типа по сравнению с 4,5% у неоперированных [19]. Снижение уровня глюкозы, инсулина, лептина в крови было более выражено после ГШ по сравнению с больными, у которых удавалось поддерживать стабильную массу тела без хирургического вмешательства. Результаты исследований этой группы авторов дали основания предположить, что развитие СД 2-го типа является результатом аномальных сигналов со стороны начальных отделов кишечного тракта, заставляющих островковые

клетки продуцировать избыточное количество инсулина. С этой точки зрения инсулинорезистентность рассматривалась как защитная клеточная реакция на гиперинсулинемию, а начальный отдел тонкой кишки - как орган, в наибольшей степени «ответственный» за развитие СД 2-го типа.

Таким образом, в дополнение к механизму действия рестриктивных операций при ГШ играют положительную роль следующие факторы (табл. 6.3).

- Ограничение потребления высококалорийных углеводов за счет демпинг-синдрома. Во многих случаях страх перед развитием демпинг-синдрома сдерживает пациентов от избыточного приема сладостей, а также молочных продуктов. С этой точки зрения демпинг-синдром рассматривается как желательный побочный эффект операции.

- Выключение из пассажа пищи двенадцатиперстной и начального отдела тощей кишки, способствующее снижению постпрандиальной секреции инсулина.

- Наличие элемента мальабсорбции, особенно при дистальном варианте ГШ. При классическом варианте ГШ мальабсорбция происходит за счет ускорения транзита химуса по кишечному тракту. При дистальном варианте ГШ позднее включение в пищеварение желчи и сока поджелудочной железы приводит к селективной мальабсорбции жиров и сложных углеводов, аналогично с БПШ.

- Изменение взаимодействия кишечных пептидов - желудочный ингибиторный пептид, ГПП-1, пептид YY и др. (инкретиновый эффект). Считается, что желудочный ингибиторный пептид, вырабатываемый в начальных отделах тонкой кишки, а также ГПП1, продуцируемый преимущественно L-клетками подвздошной кишки, выполняют роль сигнальной системы, осуществляющей взаимодействие между тонкой кишкой и инкреторной функцией поджелудочной железы в период интенсивного пищеварения. Выраженный инкретиновый эффект, клинически манифестируемый демпинг-синдромом, наблюдается после этой операции у 60-70% больных. Следует отметить, что в ряде случаев при этом могут наблюдаться эпизоды выраженной гипогликемии.

Возможно, что для уравнивания работы инкретиновой системы существует и «анти-инкретиновая система» [9]. Такая система должна обладать противоположными инкретинам эффектами, то есть способствовать снижению чувствительности к инсулину, уменьшению секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, а также апоптозу β - клеток. Скоординированное взаимодействие инкретиновой и «антиинкретиновой» систем предотвратило бы вызванные инкретинами побочные эффекты операции ГШ. Однако в настоящее время неизвестно, какой фактор выполняет роль «анти-инкретина», что требует проведения дальнейших исследований.

Большинство из числа указанных факторов начинают действовать уже с первых дней после ГШ, что способствует быстрой нормализации секреции инсулина и уровня гликемии, и, таким образом, наблюдаемый эффект ГШ при СД 2-го типа было бы так же неправильно объяснять только с точки зрения снижения массы тела.

Операция БПШ впервые была применена в Италии в 1976 г. N. Scopinaro (рис. 6.8).

Операция включает субтотальную дистальную резекцию желудка, а также реконструкцию тонкой кишки с целью создания искусственной мальабсорбции. Эффективность при СД 2-го типа, по всей вероятности, обусловлена в первую очередь мальабсорбцией жиров в кишечном тракте, а также выраженным инкретиновым эффектом. Помимо этого, важную роль играют количественное ограничение в еде и выключение из пищеварения двенадцатиперстной кишки. Доказан устойчивый многолетний эффект (98-100%) БПШ при СД 2-го типа.

В результате реконструкции тонкой кишки при БПШ кишечный тракт разделяется на 3 основные части (см. рис. 6.8).

- Алиментарная петля длиной от 200 до 250 см - отрезок подвздошной кишки, соединяемый непосредственно с культей желудка.

- Билиопанкреатическая петля - большая часть двенадцатиперстной, вся тощая и небольшая часть подвздошной кишки, выключенная из пассажа пищи, по которой отводятся в терминальный отдел подвздошной кишки важнейшие пищеварительные соки - желчь и панкреатический сок.

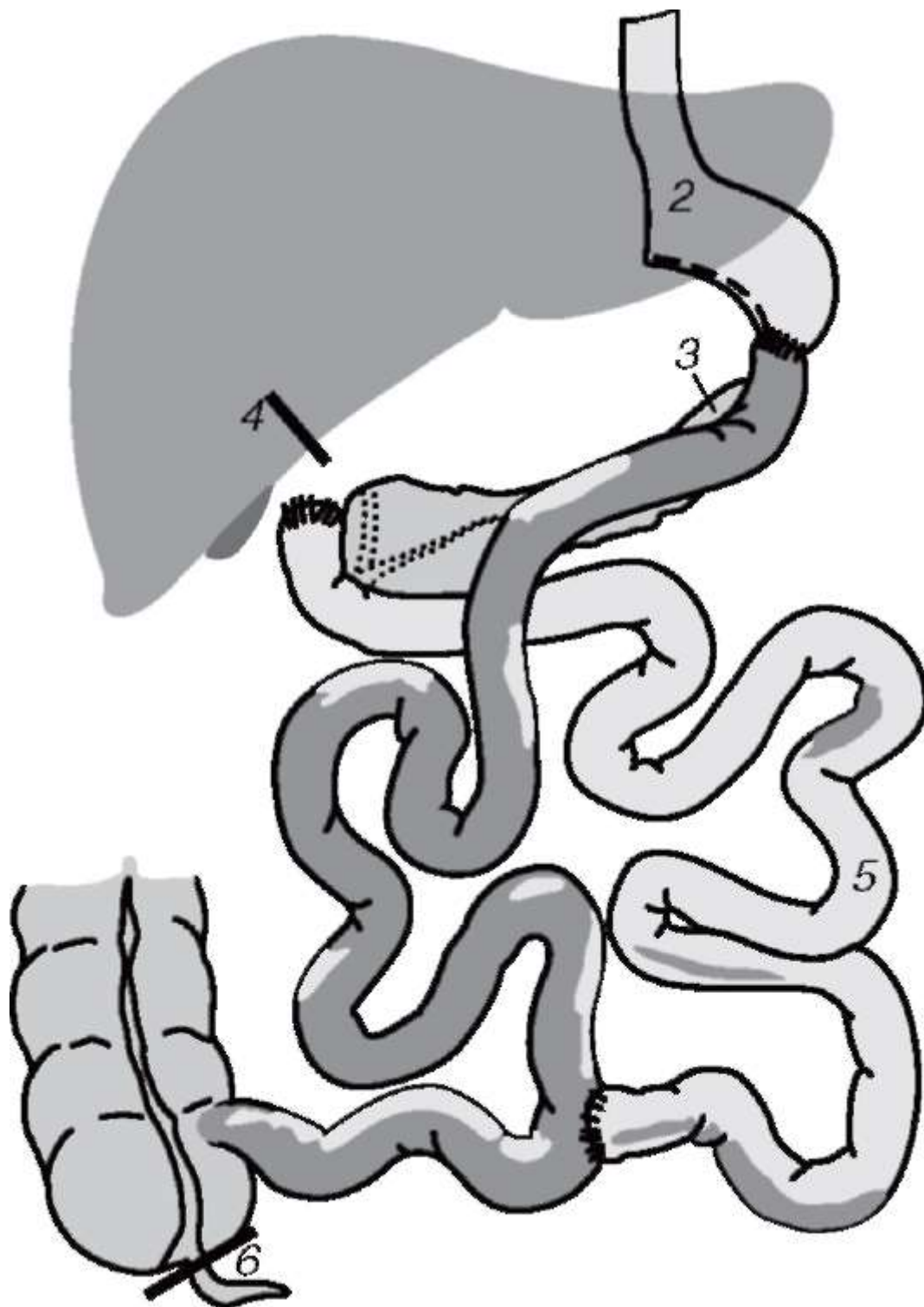


Рис. 6.8. Схема операции билиопанкреатического шунтирования в модификации N. Scopinaro (1976): 1 - пищевод; 2 - культя желудка; 3 - алиментарная петля; 4 - желчный проток; 5 - билиопанкреатическая петля; 6 - общая петля

- Общая петля - терминальный отрезок подвздошной кишки длиной от 50 до 100 см, где происходит смешивание пищевого комка с желчью и панкреатическим соком. Именно на этом отрезке кишки происходит эмульгирование и всасывание жиров и сложных углеводов под воздействием панкреатической амилазы и липазы.

Таким образом, эффект БПШ сводится не просто к мальабсорбции, а к селективной мальабсорбции жиров и сложных углеводов. В этих условиях снижения концентрации СЖК в системе воротной вены следует ожидать уже с первых дней послеоперационного периода.

Изучение антидиабетического эффекта основоположниками этой операции показало, что у больных, до операции не получавших инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный), необходимость в приеме пероральных сахароснижающих препаратов пропадала сразу же после оперативного вмешательства. Пациенты, находившиеся на инсулинотерапии, после операции получали небольшие дозы инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) либо пероральных сахароснижающих препаратов, но не более чем в течение 2 мес. Ни один из оперированных больных после этого не нуждался в назначении антидиабетических препаратов на протяжении 7 лет, при этом у всех сохранялась нормогликемия [20].

При операции Scopinago у небольшого процента больных имеется вероятность развития пептических язв, белковой мальабсорбции, анемии, а также симптомов, связанных с дефицитом кальция и жирорастворимых витаминов (см. табл. 6.2). Предупреждение подобных осложнений, впрочем, как и после ГШ, диктует необходимость назначения постоянной заместительной терапии в послеоперационном периоде, включая поливитамины, жирорастворимые витамины, а также препараты кальция и железа.

В 1988 г. D.S. Hess и D.W. Hess впервые выполнили модификацию БПШ, впоследствии ставшую известной как Duodenal Switch (выключение двенадцатиперстной кишки (рис. 6.9).

Резецируется большая часть желудка в зоне большой кривизны и дна, с сохранением привратника, а подвздошная кишка анастомозируется с небольшим отрезком двенадцатиперстной кишки, расположенным в 2-3 см ниже привратника. 98-100% эффективность при СД 2-го типа, по всей вероятности, обусловлена в первую очередь мальабсорбцией жиров в кишечном тракте, а также выраженным инкретиновым эффектом. Важную роль играют также количественное ограничение в еде и выключение двенадцатиперстной кишки. Доказан устойчивый эффект при СД 2-го типа на долгосрочной основе.

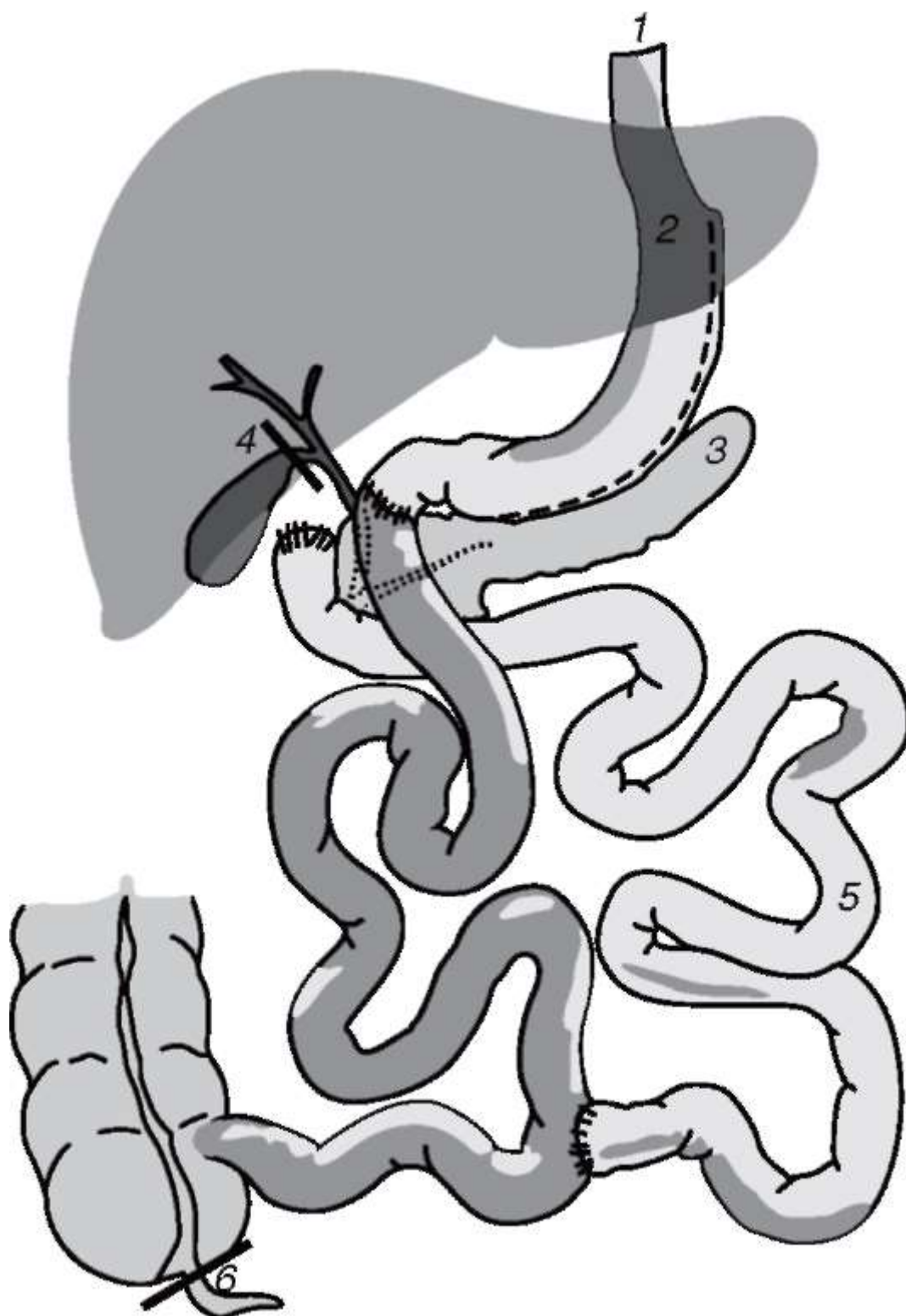


Рис. 6.9. Схема операции билиопанкреатического шунтирования с пилоросохраняющей продольной резекцией желудка (Hess D.S., Hess D.W., 1988; Marceau P. и соавт., 1993): 1 - пищевод; 2 - малая часть желудка; 3 - алиментарная петля; 4 - общий желчный проток; 5 - билиопанкреатическая петля; 6 - общая петля

В 1993 г. Р. Марсеау и соавт. впервые представили результаты операции более чем у 100 пациентов. Изучение результатов БПШ в обеих модификациях выявило уникальные возможности этой операции в плане достижения предсказуемой (98-100%) и устойчивой ремиссии заболевания при СД 2-го типа, причем нормализация чувствительности тканей к

инсулину и уровня гликемии также наступает задолго до значительной потери массы тела. Это происходит за счет снижения уровня ТГ и циркулирующих СЖК ввиду мальабсорбции жира [21]. БПШ обеспечивает устойчивое снижение массы тела на уровне около 75% от избытка веса до операции, а при СД 2-го типа - предсказуемый эффект нормализации уровня гликемии, а затем и интегрированного показателя - HbA_{1c}. Немаловажно и то, что, наряду с эффективной коррекцией нарушений углеводного обмена, все модификации БПШ приводят к вполне прогнозируемой нормализации уровня общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП, что, безусловно, позволяет говорить о ее антиатерогенном эффекте. Вместе с тем у достаточно значительной части пациентов, перенесших БПШ, сохраняется пониженный уровень ХС-ЛПВП. К безусловным достоинствам операции при СД 2-го типа относится и то, что, обладая столь выраженным метаболическим эффектом, БПШ не ограничивает пациентов в количестве и составе употребляемой пищи.

Собственные данные. Из 378 пациентов, с 2003 по 2012 г. перенесших в Центре эндохирургии и литотрипсии операцию БПШ в модификации Hess-Marceau по поводу ожирения, 90 (23,8%) пациентов имели СД 2-го типа (табл. 6.4). У 70 из них подробно изучались показатели углеводного обмена до и после операции в сроки до 5 лет. Средний возраст пациентов - 45,3±8,4 (от 28 до 63) года, средний ИМТ - 48,2±7,1 (от 35,3 до 64,7) кг/м². Пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе в данную группу не были включены.

До операции и в ходе послеоперационного контроля исследовали уровень гликемии натощак, HbA_{1c}, инсулин, С-пептид. До БПШ у всех больных С-пептид был в пределах либо выше нормальных значений.

Таблица 6.4

Характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа, перенесших билиопанкреатическое шунтирование в модификации Hess-Marceau (n=70)

По ИМТ, кг/м ²	
От 35 до 39,9	17%
От 40 до 49,9	47%
От 50 до 59,9	30%
Свыше 60	6%
Применявшееся лечение СД	
Медикаментозного лечения не получали	40%
Получали пероральные сахароснижающие препараты	44%
Находились на инсулинотерапии	16%

Нормализация уровня глюкозы (рис. 6.10), а в дальнейшем и уровня HbA_{1c} в крови (рис. 6.11) отмечена у всех прооперированных пациентов независимо от длительности течения СД 2-го типа, исходной гликемии и объема дооперационной терапии. Нормализация глюкозы в крови, как правило, наступала уже на 2-3-й неделе после операции, то есть задолго до существенного снижения массы тела.

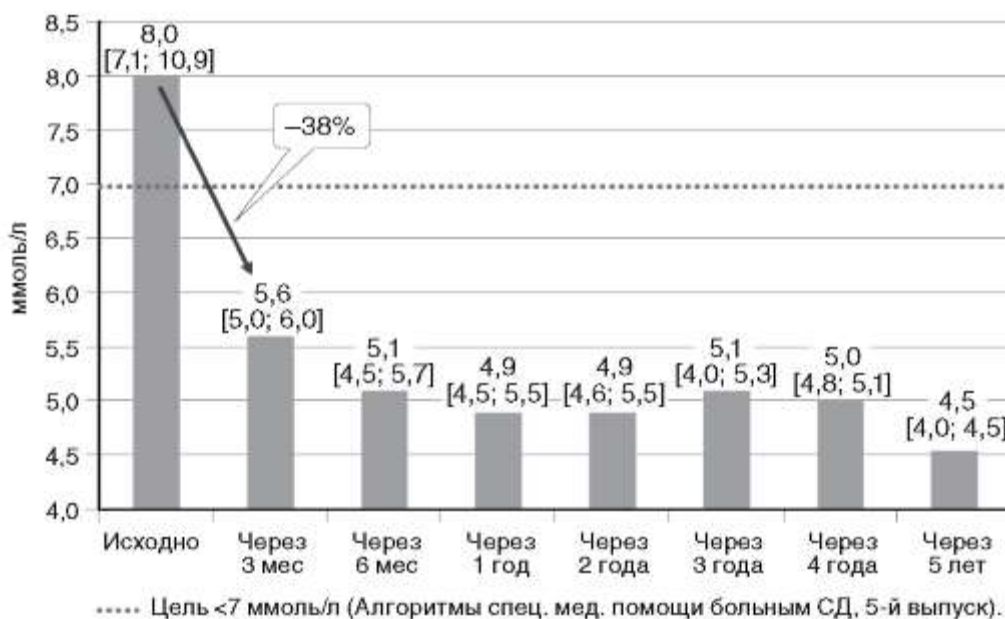


Рис. 6.10. Динамика уровня гликемии у больных ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (n=70) до и после операции билиопанкреатического шунтирования в модификации Hess-Marceau в сроки наблюдения до 5 лет

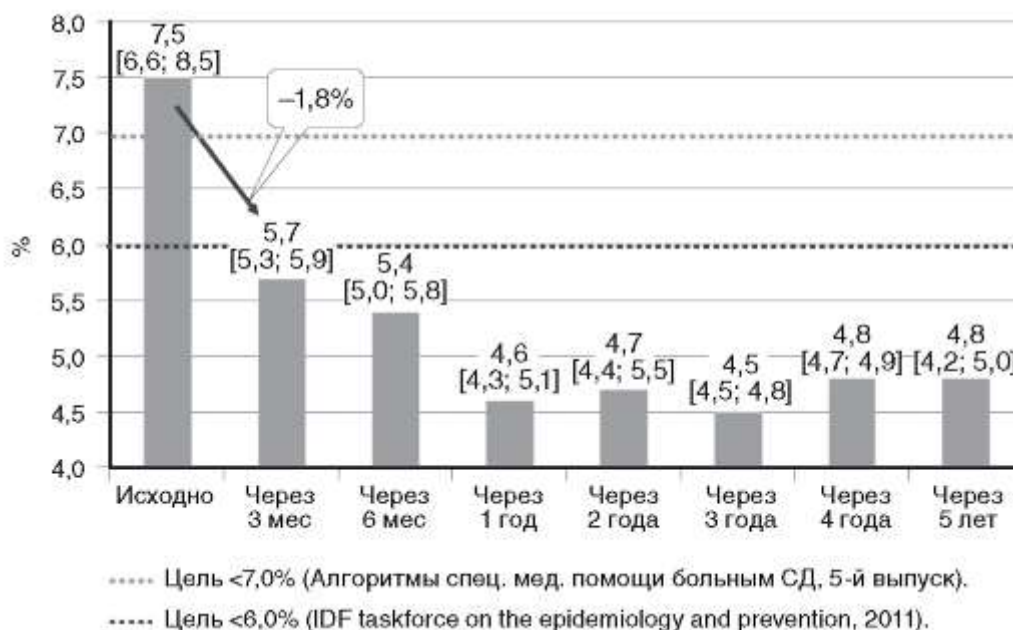


Рис. 6.11. Динамика уровня гликированного гемоглобина у больных ожирением и СД 2-го типа (n=70) до и после операции билиопанкреатического шунтирования в модификации Hess-Marceau в сроки наблюдения до 5 лет

Нами также отмечено, что компенсация СД 2-го типа после БПШ была достигнута при вполне свободном плане питания и без сахароснижающей терапии. Средний процент снижения избыточной массы тела по мере ее стабилизации в данной группе больных составил $72,9 \pm 14,6\%$. Однако необходимо отметить, что частота ранних послеоперационных осложнений после БПШ в группе больных с СД 2-го типа была выше (17,1%) по сравнению с пациентами без данной патологии (4,3%), и таким образом, наличие у больных СД 2-го типа, по нашему мнению, в определенной степени повышает риск оперативного вмешательства. У всех пациентов, перенесших БПШ, после операции зафиксированы нормальные показатели уровня общего ХС и ХС-ЛПНП. Наши наблюдения позволили заключить, что операция БПШ является клинически

высокоэффективным и патогенетически обоснованным методом лечения СД 2-го типа и ожирения при условиях сохранения достаточного пула функционирующих β -клеток и до наступления тяжелых необратимых осложнений СД [22].

В 1998 г. итальянские хирурги (Noya G. и соавт.) предложили выполнять БПШ без резекции желудка (дуоденоилеостомию) у пациентов с ИМТ менее 40 кг/м^2 с СД 2-го типа и/или гиперхолестеринемией [12]. У всех больных уровни ТГ и ХС возвращались к норме уже в первый месяц после оперативного вмешательства, а нормализация уровня глюкозы в крови наступала в течение первых недель. Несмотря на то что потеря массы тела в результате такой операции была менее значимой (10-15 кг), метаболический эффект в первые месяцы послеоперационного периода был эквивалентен классической операции Scopinaro. Анализ отдаленных результатов БПШ без резекции желудка в этой группе больных выявил достаточно предсказуемую нормализацию уровня ХС в крови, но нормализация углеводного обмена была достигнута не у всех прооперированных пациентов. В этой серии наблюдений обращает на себя внимание высокая (29%) частота пептических язв, обусловленных значительной секреторной активностью сохраненного желудка, что свидетельствует в пользу выполнения резекции желудка при БПШ.

Cohen и соавт. [11] выполняли дуоденоилеостомию в клинике у пациентов с СД 2-го типа без резко выраженного ожирения. Несмотря на то что операция не вызывала существенных изменений массы тела, после нее происходила нормализация уровня глюкозы крови и уровня HbA_{1c}. В 1999 году Ю.И. Яшков и соавт. впервые выполнили операцию БПШ как дополнение к ВГП и таким образом продемонстрировали возможность усиления метаболического эффекта ВГП при СД 2-го типа и гиперхолестеринемии [23].

ПРЖ была предложена в начале 2000-х годов M. Gagner и соавт. как первый этап операции БПШ у тяжелых пациентов со сверхожирением и высокой степенью операционного риска (рис. 6.12).

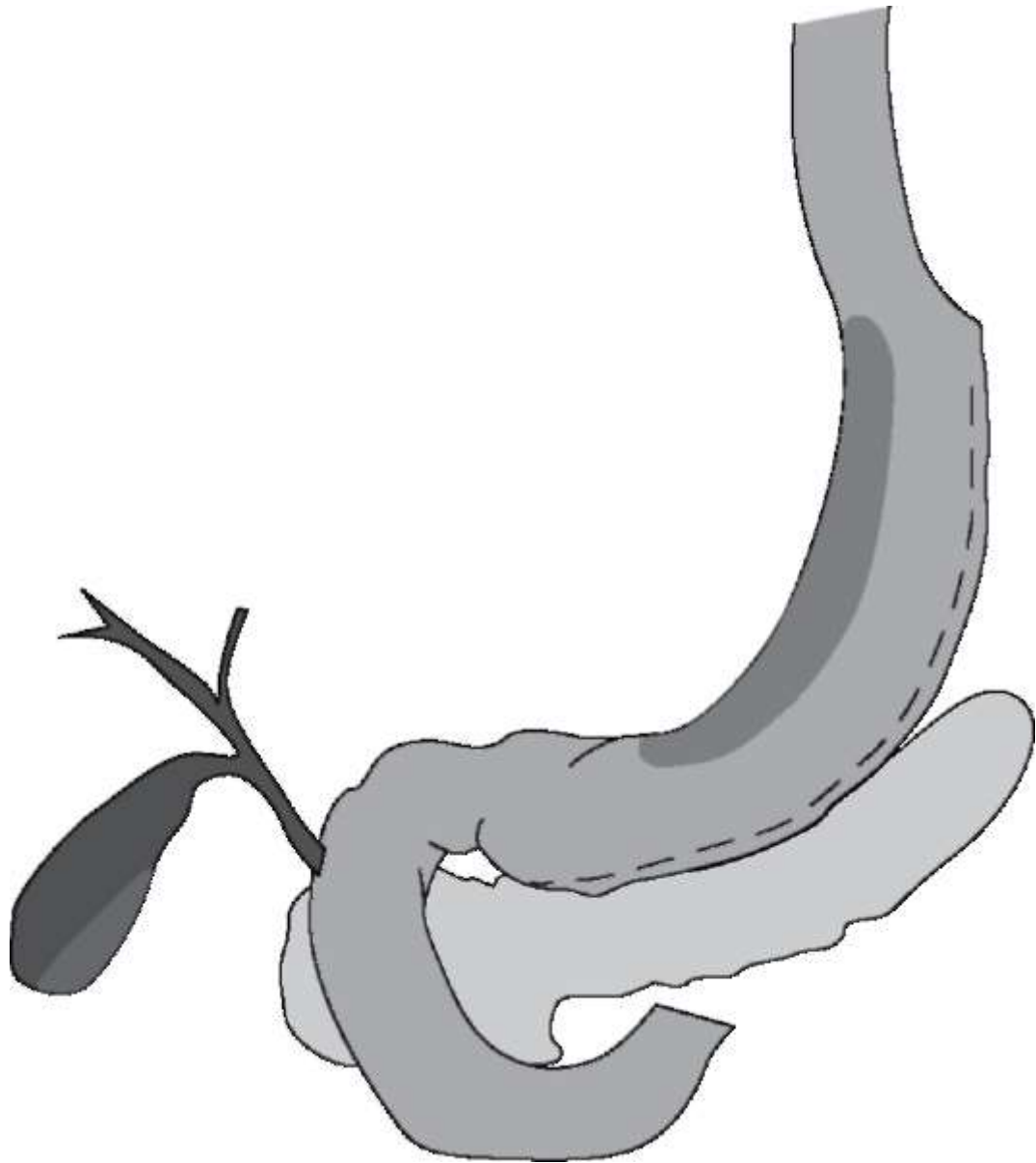


Рис. 6.12. Схема продольной резекции желудка

Является составной частью БПШ в модификации Hess-Marceau. Объем сохраняющейся части желудка составляет 80-150 мл. Метаболический эффект при СД 2-го типа достигается выраженным количественным ограничением в еде, снижением чувства голода за счет удаления грелин-синтезирующего фундального отдела желудка. Инкретиновый эффект и мальабсорбтивный компонент выражены в меньшей степени, чем при ГШ или БПШ, и обусловлены ускорением транзита пищи по кишечному тракту.

Позже выяснилось, что у некоторых пациентов ПРЖ оказалась вполне самостоятельной операцией для достижения желаемой потери веса. В последние годы ПРЖ все чаще применяется в лапароскопическом варианте как самостоятельная бариатрическая операция. Удаление грелин-продуцирующей фундальной части желудка способствует устойчивому уменьшению чувства голода, а ускоренный транзит пищи - более раннему наступлению инкретинового эффекта, в отличие от чисто рестриктивных операций. За последние годы были представлены обнадеживающие сведения об эффективности ПРЖ у больных СД 2-го типа [22], в том числе и у лиц с ИМТ менее 35 кг/м².

Так, Rizello привел наблюдение ПРЖ у 9 пациентов с ИМТ 30-35 кг/м², страдавших также артериальной гипертензией, обструктивным апноэ сна и дислипидемией.

Нормальные уровни ИМТ и гликемии были достигнуты через 6 мес, причем ремиссия СД 2-го типа была отмечена у всех пациентов, кроме одного (88%), хотя и у него суточная потребность в инсулине снизилась на 25 ЕД. Автор утверждает, что длительность заболевания более 10 лет является пороговой в прогнозе купирования СД 2-го типа. Rosenthal также обнаружил, что после ПРЖ нормогликемия достигается у большинства пациентов, однако у пациентов с коротким анамнезом заболевания результаты были лучше, чем у пациентов, страдающих СД 2-го типа более 5 лет.

DePaula у пациентов с ИМТ 21-29 кг/м², страдавших СД 2-го типа, выполнял ПРЖ в сочетании с проксимальной подвздошной интерпозицией с целью стимуляции продукции ГПП-1. Адекватный контроль гликемии (уровень HbA_{1c} <7%) без приема противодиабетических препаратов достигнут у 95,7% пациентов, а уровень HbA_{1c} <6% - у 65,2%. Ramos опубликовал сходные результаты при выполнении ПРЖ с дуоденоеюнальным выключением у пациентов с ИМТ <30 кг/м². Langer отмечает, что в связи с сохранением пилорического отдела после ПРЖ, в отличие от ГШ, практически не встречается гипогликемических состояний. Вместе с тем результаты ПРЖ сопоставимы с ГШ в плане воздействия на течение СД 2-го типа, значительно превосходя результаты БЖ.

Из 161 наших пациентов, перенесших с 2004 по 2012 г. ПРЖ в Центре эндохирургии и литотрипсии, СД 2-го типа страдали 14 (8,7%). У всех них по мере перевода на низкокалорийный рацион и снижения массы тела достигнута компенсация СД 2-го типа, однако в связи с незначительным числом пациентов и небольшими сроками отдаленного наблюдения у большинства из них пока трудно говорить об устойчивости компенсации СД в отдаленной перспективе.

К настоящему времени и в зарубежной литературе нет значительных статистических 10-летних результатов ПРЖ, а продолжающееся усовершенствование методики пока не дает возможности говорить об эффективности этой операции при СД 2-го типа на долгосрочной основе. Безусловно, что определенная часть пациентов, перенесших ПРЖ, будет нуждаться во втором этапе оперативного лечения (ГШ либо БПШ).

Основываясь на накопленных в литературе данных о роли ГПП-1 в коррекции нарушений углеводного обмена, один из основоположников хирургии ожирения E. Mason обосновал концепцию илеотранс-позиции, то есть перемещения сегмента подвздошной кишки, содержащего L-клетки, в позицию ниже связки Трейтца с целью лечения СД 2-го типа [25]. Тем не менее на сегодняшний день данных о результатах клинического применения илеотранспозиции недостаточно для заключения о ее долгосрочной эффективности при СД 2-го типа.

Механизмы действия основных современных бариатрических операций при СД 2-го типа обобщены в табл. 6.5 и на рис. 6.13 (см. цв. вклейку).

Таблица 6.5

Механизмы влияния различных бариатрических операций при сахарном диабете 2-го типа

	ВГП	БЖ	ПРЖ	ГШ	БПШ
Вынужденный переход пациентов на низко- и сверхнизкокалорийный рацион с первых дней после операции. Уменьшение жировой и углеводной составляющих рациона, пропорциональное снижению его общей энергетической ценности	++	+	++	+++	+++

Выключение из пассажа пищи двенадцатиперстной и начального отдела тощей кишки, снижение постпрандиальной панкреатической секреции	-	-	-	+	+
«Инкретиновый» эффект в результате раннего достижения химусом подвздошной кишки, стимуляция синтеза ГПП-1 и других кишечных пептидов	-	-	+	+++	++
Мальабсорбция липидов за счет уменьшения всасывающей поверхности тонкой кишки	-	-	-	+	+++
Снижение объема общей и висцеральной жировой массы, а также концентрации ТГ в крови по мере снижения массы тела	++	+	++	+++	+++

На сегодняшний день роль каждого из вышеперечисленных факторов в развитии СД 2-го типа до конца не определена и требует более углубленного исследования, однако вполне очевидно, что их совокупное действие способно кардинально воздействовать на основные патогенетические механизмы развития заболевания, выполнять решающую роль в лечении и профилактике СД у больных с выраженной инсулинорезистентностью и нарушенной толерантностью к глюкозе. Степенью вовлечения каждого из этих механизмов объясняется различная эффективность бариатрических операций при СД 2-го типа.

В последние годы было показано, что результаты хирургического лечения СД 2-го типа мало зависят от исходного уровня гликемии и HbA_{1c}, объема проводимой терапии, в т.ч. и от необходимости инсулинотерапии. Вместе с тем прогноз хирургического лечения может определяться наличием функционирующего пула β -клеток, а это во многом определяется длительностью анамнеза при учете тяжести СД. Длительно текущий неконтролируемый СД 2-го типа с высоким уровнем HbA_{1c} >10% может приводить к апоптозу и необратимому разрушению β -клеток. СД, течение которого не улучшается после операции, может на самом деле оказаться СД 1-го типа, латентным аутоиммунным СД взрослых, характеризующимся поздним (в возрасте 30-55 лет) началом и медленным аутоиммунным разрушением β -клеток. В отличие от классического СД 2-го типа у больных латентным аутоиммунным диабетом взрослых, так же как и у больных диабетом 1-го типа, снижен уровень инсулина крови, снижен или равен нулю уровень С-пептида, имеются антитела к глутаматдекарбоксилазе, инсулину, β -клеткам. В связи с этим важна дооперационная дифференциальная диагностика.

Таким образом, многолетний опыт применения бариатрических операций, основной целью которых являлось лечение морбидного ожирения, выявил огромные возможности хирургии в лечении СД 2-го типа. В рекомендациях ADA, изданных в 2008 [26] и 2009 гг. [27] отмечено, что «ограничительные операции на желудке эффективны в плане снижения массы тела и могут рассматриваться к применению у лиц, страдающих СД 2-го типа с ИМТ >35 кг/м², в особенности, если СД трудно контролируется соблюдением режима и лекарственной терапией. При этом отмечено, что показатели излечения СД были наименьшими при выполнении операций, ограничивающих объем желудка, и более высокими после операций с шунтированием участков тонкой кишки. Все больше данных свидетельствует о том, что операции, направленные на шунтирование тонкой кишки, могут положительно влиять на уровень гликемии вне зависимости от снижения массы тела и имеют, таким образом, помимо снижения веса дополнительное гипогликемическое действие.

Раздел «Метаболическая хирургия» в последние годы все больше входит в практику работы как диабетологов, так и бариатрических хирургов, и это нашло отражение в названии профессиональных объединений бариатрических хирургов, проводимых ими съездов, печатных изданий.

Высокая эффективность бариатрических операций является доказательством обратимости состояния инсулинорезистентности. С помощью хирургических методов лечения представляется возможным воздействовать на различные звенья патогенеза СД 2-го типа: эффективно корректировать сопутствующие дислиппротеинемии, добиваться снижения энергетической ценности рациона питания, а также уменьшения потребления углеводов, снижать абсорбцию жира в тонкой кишке, воздействовать на взаимосвязь кишечных пептидов, определяющих состояние углеводного обмена, добиваться существенного и устойчивого снижения массы тела. Ввиду разной эффективности современных бариатрических операций, наличие СД 2-го типа и особенности его течения могут влиять на выбор метода хирургического лечения в пользу ГШ или БПШ, обладающих наиболее выраженным метаболическим эффектом.

Хирургическое лечение, предпринятое до наступления необратимых последствий СД, является вполне обоснованной альтернативой многоплановой терапии, в которой нуждаются больные СД 2-го типа и другими проявлениями ожирения и метаболического синдрома (артериальной гипертонией, синдромом апноэ во сне и др.). Высокая эффективность бариатрических операций при СД 2-го типа позволяет расширить сферу их применения вне зависимости от степени ожирения, и к настоящему времени уже получены доказательства эффективности ГШ и БПШ при СД 2-го типа и гиперхолестеринемии у пациентов с ИМТ менее 35 кг/м². У больных, страдающих СД 2-го типа, с низким ИМТ очень важно исключить латентный аутоиммунный СД взрослых.

Эффективность хирургических методов лечения при СД 2-го типа не может быть объяснена только снижением массы тела, а контроль СД является первичным и независимым по отношению к потере массы тела. Результаты применения бариатрических операций открывают новые возможности для изучения патофизиологии СД 2-го типа и, возможно, позволят во многом изменить сложившиеся представления об этом заболевании. Требуют накопления клинического опыта и дальнейшего изучения результаты операций выключения двенадцатиперстной кишки, илеотранспозиции, резекции тонкой кишки. Практически не изучен вопрос о степени обратимости осложнений СД 2-го типа в результате хирургического лечения.

Определенный интерес представляет изучение возможностей более предсказуемого контроля пищевого поведения и на этой основе подбора оптимальной инсулинотерапии при СД 1-го типа, а также при латентном аутоиммунном СД взрослых с применением методов бариатрической хирургии, хотя, безусловно, лечебные возможности бариатрической хирургии при СД 1-го типа более ограничены, чем при СД 2-го типа.

Хирургические методы лечения обозначают новые перспективы в терапии СД 2-го типа и ожирения, а, возможно, со временем станут основным видом лечения этого заболевания, эпидемия которого продолжает повсеместно распространяться.

Список литературы

1. Яшков Ю.И. Хирургические методы лечение ожирения // Ожирение: Руководство для врачей / Дедов И.И., Мельниченко Г.А. - М.: МИА, 2004. - 452 с.
2. Fried M., Hainer V., Basdevant A. et al. Interdisciplinary European Guidelines for Surgery for Severe (Morbid) Obesity // Obes. Surg. - 2007. - Vol. 17. - P. 260-270.

3. Яшков Ю.И. Стандарты в бариатрической и метаболической хирургии (по материалам международных согласительных конференций) // Ожирение и метаболизм. - 2008. - Т. 3, № 16. - С. 17-22.
4. Sanderson I., Deitel M., Bojm M.A. Handling of glucose and insulin response before and after weight loss with GI bypass // JPEN. - 1983. - Vol. 7. - P. 274-276.
5. Deitel M., Sidhu P.S., Stone E. Effect of vertical banded gastroplasty on diabetes in the morbidly obese // Obes. Surg. - 1991. - Vol. 1. - P. 113-114 (abstr.).
6. Jensen K., Mason E.E., Scott D.H. Changes in the postoperative hypoglycemic and anti-hypertensive medication requirements in morbidly obese patients after VBG // Obes. Surg. - 1991. - Vol. 1. - P. 114 (abstr.).
7. Яшков Ю.И. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при сахарном диабете типа 2 с применением бариатрических операций // Сахарный диабет. - 2000. - № 2. - С. 26-29.
8. Яшков Ю.И. Эффективность хирургических методов лечения ожирения при сахарном диабете II типа // Хирургия. - 2000. - № 12. - С. 49-54.
9. Rubino F., Zizzari P., Tomasetto C. et al. The role of the small bowel in the regulation of circulating ghrelin levels and food intake in the obese Zucker rat // Endocrinology. - 2005. - Vol. 146. - P. 1745-1751.
10. Castagneto M., De Gaetano A., Mingrone G. et al. A surgical option for familial chylomicronemia associated with insulin-resistant diabetes mellitus // Obes. Surg. - 1998. - Vol. 8. - P. 191-198.
11. Cohen R.V., Schiavon C.A., Pinheiro J.S. et al. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI 22-34: a report of two cases // Surg. Obes. Relat. Dis. - 2007. - Vol. 3. - P. 195-197.
12. Noya G., Cossu M.L., Copolla M. et al. Biliopancreatic diversion preserving the stomach and pylorus in the treatment of hypercholesterolemia and diabetes type II: results in the first 10 cases // Obes. Surg. - 1998. - Vol. 8. - P. 67-72.
13. Yashkov Y.I., Vinnitsky L.I., Vorobyova N.T., Poroykova M.V. Changes in the hormonal profile before and after vertical banded gastroplasty (VBG) // Obes. Surg. - 1999. - Vol. 9. - P. 334-335.
14. Яшков Ю.И., Оленева В.А., Попова Ю.П. и др. Структура питания больных после вертикальной гастропластики по поводу морбидного ожирения // Анналы хирургии. - 1999. - № 4. - С. 62-69.
15. Dixon J.B., O'Brien P.E., Playfair J. et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes // JAMA. - 2008 Jan. 23. - Vol. 299, N 3. - P. 316-321.
16. Sugerman H.J., Kellum J.M., Engle K.M. Gastric bypass for treating severe obesity // Am. J. Clin Nutr. - 1992. - Vol. 55. - P. 560S-566S.
17. Pories W.J., MacDonald K.G., Flickinger E.G. et al. Is type II diabetes mellitus a surgical disease? // Ann. Surg. - 1992. - Vol. 215. - P. 633-642.
18. Pories W.J., Swanson M.S., MacDonald K.G. Who would through it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus // Ann. Surg. - 1995. - Vol. 222. - P. 339-352.
19. Pories W. Remission of type 2 diabetes mellitus following the gastric bypass operation: timing and magnitude of weight loss. Progress in obesity research: 8 / Eds B. Guy-Grand, G. Ailhaud // 8th International Congress on Obesity. - John Libbey and Company Ltd., 1999. - P. 511-516.

20. *Scopinaro N., Marinari G., Adami G. et al.* The effect of biliopancreatic diversion on glucose and cholesterol metabolism // *Obes. Surg.* - 1998. - Vol. 8. - P. 151.
21. *Mingrone G., De Gaetano A., Greco A.V. et al.* Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: role of plasma lipids // *Diabetologia.* - 1997. - Vol. 40. - P. 599-605.
22. *Яшков Ю.И., Никольский А.В., Карнова Е.В. и др.* Эффективность операции билиопанкреатического шунтирования при сахарном диабете типа 2, сочетающегося с ожирением // *Ожирение и метаболизм.* - 2008. - № 4. - С. 42-47.
23. *Yashkov Y.I., Oppel T., Shishlo L., Vinnitsky L.* Improvement of weight loss and metabolic effects of Vertical banded gastroplasty by mean of Duodenal Switch Procedure // *Obes. Surg.* - 2001. - Vol. 5. - P. 635-639.
24. *Lee W.J., Chen J., Ser K.* Sleeve Gastrectomy versus Gastric bypass for the treatment of non-morbid obese diabetic patients: a randomized trial (abstr.) // *Obes. Surg.* - 2009. - Vol. 19. - P. 970.
25. *Mason E.E.*, Iliac transposition and enteroglucagon/ GLP-1 in obesity (and diabetic ?) surgery. *Obesity Surgery* 1999; 9: 223-228.
26. Nutrition recommendations and interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association // *Diabetes care.* - 2008 Jan. - Vol. 31, suppl. 1. - P. 561-578.
27. Standards of medical care of Diabetes - 2009 // *Diabetes Care.* - 2009. - Vol. 32. - P. S13-S61.

Глава 7. Терапевтическое обучение пациентов с сахарным диабетом: прошлое, настоящее и будущее

А.С. Аметов, Н.А. Черникова, Б.И. Валитов, Л.Л. Камынина

ВВЕДЕНИЕ

В масштабах планеты СД становится наиболее распространенным заболеванием обмена веществ. В большинстве стран мира в настоящее время от 5 до 10% населения страдают СД. Неуклонный рост заболеваемости, высокая частота развития острых и хронических осложнений СД, значительные экономические потери, снижение качества жизни больных диктуют необходимость непрерывного совершенствования уровня диабетологической помощи во всем мире.

За последние несколько десятилетий в диабетологии произошли качественные перемены: продолжает развиваться рынок средств самоконтроля, непрерывно появляются новые таблетированные сахароснижающие препараты, инсулины и средства их доставки, научно-практические данные о патофизиологии СД. Результаты большинства международных клинических исследований последних лет убедительно показали, что основой лечения СД должно являться достижение всех терапевтических целей на долгосрочной основе, что требует применения многофакторного и мультидисциплинарного подхода. Однако, несмотря на важность и необходимость долгосрочной компенсации обменных процессов, стремительное развитие фарминдустрии, рынка средств самоконтроля и диагностического оборудования, значительное повышение качества диабетологической помощи, проблема эффективного, безопасного и многофакторного управления СД остается актуальной для многих стран современного мира, в том числе и Российской Федерации. По данным европейского исследования PANORAMA, 37,6% пациентов с СД 2-го типа не достигают уровня HbA_{1c} <7%, 80,3% страдают артериальной гипертензией, у 55,7% диагностирована гиперхолестеринемия, а 45,6% имеют висцеральное ожирение [61].

Такая печальная статистика подтверждает тот факт, что долгосрочная компенсация СД на сегодняшний день практически невозможна без активного участия в лечебном процессе самого пациента, несмотря на наличие самых современных фармакологических препаратов, средств самоконтроля, широкие диагностические возможности. Поэтому одной из важнейших задач современной диабетологии является привлечение больных к регулярному (ежедневному) участию в лечебном процессе и обучение их принципам управления своим заболеванием, принятию самостоятельных грамотных и компетентных терапевтических решений, оценке эффективности и коррекции проводимой терапии, а также создание мотивации к выполнению всех рекомендаций на долгосрочной основе. Учитывая тот факт, что СД является на сегодняшний день хроническим, прогрессирующим и неизлечимым заболеванием, смело можно говорить о необходимости *пожизненного терапевтического обучения пациентов*.

Таким образом, *долгосрочное достижение терапевтических целей возможно лишь при создании эффективной и безопасной системы многофакторного и мультидисциплинарного управления СД, где сам пациент регулярно (на протяжении всей жизни) активно участвует в терапевтическом процессе.*

Эффективное внедрение данного подхода возможно лишь при выполнении ряда условий. Во-первых, профессиональное обучение медицинских работников (врачей, медицинских сестер, диетологов) методологии, целям, задачам и содержанию структурированного терапевтического обучения. Во-вторых, непосредственное обучение пациентов принципам управления своим заболеванием. В-третьих, оценка и повышение эффективности проводимого обучения, а также разработка и внедрение в клиническую практику новых форм терапевтического обучения.

Следовательно, сегодня терапевтическое обучение призвано решать следующие задачи:

- преподнесение, усвоение и закрепление знаний о СД, умений и навыков, необходимых пациенту для эффективного и безопасного управления своим заболеванием;
- формирование и поддержание долгосрочной мотивации пациента к использованию полученных в процессе обучения знаний, умений и навыков;
- повышение эффективности существующих и разработка и внедрение новых подходов, форм, методологии, структуры и организации терапевтического обучения больных.

В настоящее время структурированные программы обучения являются базисным компонентом лечения больных СД в большинстве стран мира и уже имеют собственную историю [1].

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОБУЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

СД известен человечеству со времен Древнего Египта как грозное тяжелое заболевание, приводившее к мучительной гибели. Еще в начале прошлого столетия пациенты с СД умирали от симптомов инсулиновой недостаточности. Открытие инсулина в 1921 г. Ч. Бестом и Ф. Бантингом поистине можно считать одним из ключевых и «эпохальных» событий в истории диабетологии. С момента открытия этого гормона и начала его применения диабетологи всего мира непрерывно пытались совершенствовать как сами препараты инсулина, так и схемы их введения. Необходимость регулярного и педантичного введения лекарства подтолкнула специалистов к мысли о возможности и необходимости привлечения самих пациентов к лечению своего заболевания и обучению их принципам инсулинотерапии. Впервые мысль о важности и необходимости

терапевтического обучения («Нехватка обучения так же опасна, как нехватка инсулина») была выдвинута американским врачом Элиотом Джослином в 20-х годах XX столетия и реализована в диабетологическом центре Гарвардского университета.

Большой вклад в развитие терапевтического обучения внесли также Ж.-Ф. Ассаль, М. Бергер, Р. Лоуренс, К. Штольке.

Особо стоит отметить вклад Доннела Д. Эйтцвайлера, детского эндокринолога, основавшего в 1967 г. Международный диабетологический центр в Миннеаполисе, Миннесота, США. Доннел Д. Эйтцвайлер активно пропагандировал «командный подход» в лечении СД, где сам пациент становится полноправным участником терапевтического процесса наравне с эндокринологом, диетологом, окулистом, неврологом и т. д. В настоящее время данная концепция является базовой в большинстве стран мира и активно внедряется в практическую диабетологию. Сегодня Диабетологический центр в Миннеаполисе занимается как профессиональным обучением медицинских работников (врачей общей практики, эндокринологов, медицинских сестер, организаторов здравоохранения и других специалистов) по всему миру (включая РФ), так и пациентов с СД; разработкой новых подходов в области терапевтического обучения, их внедрением, оценкой их эффективности.

Одним из важнейших событий в истории терапевтического обучения больных, бесспорно, можно считать работу Л. Миллер [3], результаты которой были опубликованы в 1972 г. Исследование, проведенное с участием нескольких тысяч американцев мексиканского происхождения, продемонстрировало, что у пациентов, прошедших курс обучения, значительно снизилось ежегодное число дней госпитализации, а впоследствии эти цифры не отличались от общей популяции; частота встречаемости кетоацидоза и острой гипогликемии уменьшилась на 80%, частота ампутаций стоп у больных с высоким риском развития диабетической стопы - на 75%! Благодаря этим выводам мощнейший потенциал обучения как «инструмента» достижения стойкого терапевтического эффекта получил свое научное подтверждение. Таким образом, авторы этого исследования не просто указали на важность и необходимость привлечения самого пациента к активному участию в терапевтическом процессе, а предоставили медицинскому сообществу научные доказательства эффективности такого подхода. Сегодня этот тезис мало у кого может вызывать реакцию удивления или несогласия, однако в те годы он носил «революционный» характер. Начиная с публикации результатов Л. Миллер, все большее число центров и специалистов в области СД стали применять обучение пациентов как неотъемлемую часть многофакторного и комплексного подхода в лечении нарушений углеводного обмена.

В 1979 г. при Европейской ассоциации по изучению СД была создана Исследовательская группа по проблемам обучения больных СД Diabetes Education Study Group. По инициативе этой группы в 1998 г. был представлен Отчет рабочей группы ВОЗ о терапевтическом обучении больных хроническими заболеваниями [2]. В своем отчете члены рабочей группы ВОЗ официально признали терапевтическое обучение больных важнейшим элементом лечения большого числа хронических заболеваний, и в первую очередь СД. Было отмечено также, что терапевтическое обучение больных должно стать самостоятельным направлением в медицине и в то же время неотъемлемым и обязательным компонентом многофакторного управления большинством хронических состояний. Кроме того, документ рекомендовал два варианта программ группового терапевтического обучения пациентов с СД (французская модель IPCEM и швейцарская Diabetes Education Study Group), а также программу обучения работников здравоохранения. В документе обозначены компетенции пациентов, работников здравоохранения, занимающихся обучением, и координаторов программ. Таким образом, впервые на современном научном уровне в мировом масштабе была осуществлена

стандартизация программ управления СД и подтверждена необходимость структурирования обучения.

Благодаря огромному числу различных исследований по оценке места, роли, клинико-экономической эффективности терапевтического обучения больных в 1980-1990-е годы у ученых, практикующих врачей, специалистов в области экономики СД и организаторов здравоохранения накопился немалый опыт, на основании которого было разработано и внедрено множество структурированных обучающих программ для разных категорий больных СД. Исторически закономерным стал переход от индивидуального обучения пациентов к групповому. С начала 1990-х годов обучение пациентов проводится мультидисциплинарной командой, в состав которой включены диабетолог, медицинская сестра, подиатр, офтальмолог, диетолог, специалист по лечебной физкультуре, психолог.

Итак, терапевтическое обучение больных сегодня - это важнейший и обязательный элемент профилактики, безопасного и эффективного лечения СД, который должен быть интегрирован в алгоритмы многофакторного управления этим состоянием с целью улучшения клинικοметаболических показателей и психолого-эмоционального состояния больных, а также повышения качества их жизни и экономической выгоды проводимой терапии.

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБУЧЕНИЕ

Использование структурированных программ терапевтического обучения обусловило необходимость стандартизации программ подготовки квалифицированных кадров преподавателей («обучателей») школ СД. Ранее обучение пациентов проводилось в произвольной форме, при этом объем и последовательность разбираемого материала, продолжительность занятий определялись субъективными представлениями эндокринолога.

Стандартизованные программы терапевтического обучения требуют подготовки квалифицированных кадров, способных донести эти знания до пациентов. В Отчете рабочей группы ВОЗ рекомендовано дополнительное обучение работников здравоохранения, предусматривающее сочетание университетского курса и практических занятий.

В России подготовка преподавателей школ СД проводится на циклах тематического усовершенствования для эндокринологов. Наряду с медицинскими знаниями большое значение придается вопросам педагогического и психологического характера, формированию навыков управления группой, использованию в работе с пациентами элементов актерского мастерства. В последнее десятилетие открыты циклы по подготовке «обучателей» из состава медицинских сестер с высшим сестринским образованием.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ. ШКОЛЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Школы СД созданы для практической реализации группового типа обучения. Прототипом послужила организация обучения в диабетологическом центре им. Джослина, в клинике Мэйо, а также в диабетологическом центре в г. Дюссельдорфе, основанном М. Бергером. В основе лежит принцип *раздельного обучения* различных категорий пациентов. Разные структурированные программы разработаны для пациентов с СД 1-го типа и 2-го типа, а также пациенток с гестационным и прегестационным СД. Предусмотрено также обучение родителей, дети которых имеют СД 1-го типа. Пациенты с СД 2-го типа делятся на разные группы в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии

[таблетированные препараты или инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)]. Внедрение в клиническую практику дозаторов инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) обусловило открытие школ помповой инсулинотерапии. Учитывая распространенность ожирения и его патофизиологическую связь с СД 2-го типа, в настоящее время разрабатываются и внедряются структурированные обучающие программы по коррекции веса для школ ожирения.

В Российской Федерации законодательно регламентировано «Положение о Школе обучения больных с сахарным диабетом». Создание школ СД предусмотрено в стационарных, амбулаторных условиях, а также в дневных стационарах. Приветствуется *принцип мультидисциплинарного подхода*, при котором знания об этиологии и патогенезе заболевания излагаются эндокринологом, возможные осложнения со стороны нижних конечностей и уход за ногами обсуждаются с подиатром, проблема диабетической невропатии разбирается с неврологом, диабетической ретинопатии - с офтальмологом, а техническая часть программы обучения, например обучение технике инъекций, делегируется специально обученной медицинской сестре.

При групповом обучении легче реализовать принцип *«обучение на примере»* и не позволить пациенту считать себя оставшимся «один на один» со своим заболеванием. Важно отметить, что терапевтическое обучение не ограничивается лишь информационными лекциями и пассивным восприятием материала. Используется *принцип интерактивности*. Рассмотрение проблемы сопровождается последующим детальным разбором предложенных пациентами вариантов ее решения.

Достоинством группового обучения являются меньшие временные и экономические затраты. К недостаткам относятся: невыполнимость требования о предварительном психологическом тестировании при формировании группы и гетерогенность состава обучающихся в медицинском, психологическом и социальном отношении. Как правило, группы пациентов формируются по принципу порядковой записи. Возникает множество вопросов: «На какой уровень ориентироваться при формировании группы? На среднего? Но что тогда делать со скучающим отличником? И кто будет нести ответственность за постоянно отстающего троечника?».

Реалиями российской клинической практики является отсутствие преемственности между обучающим врачом и лечащим эндокринологом. Одним из путей преодоления этой нежелательной ситуации является создание Российского регистра пациентов, прошедших обучение в школах СД, отражающего динамику HbA_{1c} и основных метаболических параметров до и после обучения.

На рис. 7.1 (см. цв. вклейку) представлена модель терапевтического обучения с распределением основных функций между врачами и пациентами.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СЕГОДНЯ: ДОСТИГНУТЫЕ УСПЕХИ И НЕПРЕОДОЛЕННЫЕ ТРУДНОСТИ

Признание терапевтического обучения больных важнейшим компонентом терапии нарушений углеводного обмена послужило поводом для разработки его дальнейшей концепции, методологии, организационной структуры, проведения исследований по оценке клиникоэкономической эффективности. На сегодняшний день в клиническую практику внедрены структурированные обучающие программы для разных категорий больных (СД 1-го и 2-го типов, сочетание СД и гипертонической болезни, СД и ИБС; СД и ожирение, обучение для пациентов с СД на гемодиализе и т.д.), широко применяемые в различных диабетологических центрах по всему миру, включая и нашу страну. Большинство исследований, посвященных изучению эффективности таких программ, показали, что обучение пациентов принципам управления своим заболеванием улучшает

компенсацию углеводного обмена [5-12], психологическое состояние больных [13, 14], повышает качество их жизни [15, 16], уровень знаний и представлений о СД [17-25], экономическую эффективность проводимого лечения [26].

Однако, несмотря на широкую распространенность структурированных обучающих программ и бесспорную важность этого компонента в комплексной терапии СД, в данной области остается ряд нерешенных проблем.

Эффективность терапевтического обучения зависит от многих факторов. Во-первых, от самого пациента - от его желания и готовности получать новую для него информацию, понимания важности своего участия в терапевтическом процессе, уровня мотивации, дисциплины и самоорганизации.

Во-вторых, от качества преподавания. На сегодняшний день разработано множество руководств, пособий и стандартов по методологии обучения. На успешность усвоения и дальнейшего применения полученных новых знаний и навыков могут влиять принцип формирования группы пациентов (в случае группового обучения), форма, манера и способ донесения информации и т.д. Задача врача в данном случае сводится не только к «сухому» изложению основных принципов управления своим заболеванием. Принципиально важным является формирование у пациента долгосрочной мотивации к участию в терапевтическом процессе, передача ему части ответственности (смена локуса контроля) за успешность и эффективность проводимой терапии. Только в этом случае принцип «командного подхода» может быть полностью реализован. Отсутствие оптимального контроля СД и недостигнутые терапевтические цели являются поводом для дополнительного обучения и/ или мотивации пациента и, возможно, пересмотра схемы лечения.

К сожалению, все эти моменты не всегда могут быть учтены. Доказательствами тому могут служить результаты некоторых исследований, когда увеличение частоты измерений гликемии пациентами [27-29] или повышение уровня знаний и представлений о СД [30-35] не приводили к положительной динамике компенсации углеводного обмена и снижению уровня HbA_{1c}.

Также некоторые авторы отмечают достоверную взаимосвязь длительности и эффективности проводимого терапевтического обучения [36, 37] - чем дольше пациент остается в поле зрения медицинских работников, тем более стойкая компенсация его клинико-метаболических показателей. Кроме того, по данным ряда исследователей, важную роль играет не только сам курс терапевтического обучения, но также и качество последующего амбулаторного наблюдения за больным [38-42].

Таким образом, современная диабетология нуждается не только в совершенствовании лечебно-диагностических возможностей, но также и в оптимизации уже существующих и разработке и внедрении новых подходов и в области терапевтического обучения больных, повышающих клинико-экономическую эффективность и безопасность проводимой терапии, а также качество жизни пациентов на долгосрочной основе.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

В последние годы, учитывая быстро увеличивающееся число больных СД и, соответственно, растущие финансовые затраты, ученые, практикующие врачи-диабетологи, организаторы здравоохранения, специалисты в области экономики СД непрерывно пытаются разрабатывать и внедрять новые подходы профилактики и лечения нарушений углеводного обмена.

Благодаря стремительному развитию научно-технического прогресса также появляется все большее число новых подходов и в области терапевтического обучения больных. Сегодня активно разрабатываются, внедряются и исследуются электронные дневники самоконтроля, различные симуляторы, калькуляторы доз инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного), дистанционные формы обучения с помощью телекоммуникационных систем и интернета, игровые и интерактивные программы, электронные базы данных и т.д.

ДИСТАНЦИОННЫЕ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ

Растущее число больных, недостаточный уровень диабетологической помощи, ритм жизни современного человека значительно осложняют задачу эффективного управления СД на повседневной основе и с учетом всех индивидуальных обстоятельств жизни конкретного пациента. В этой связи в клиническую практику в настоящее время активно внедряются новые модели ведения пациентов - дистанционные формы обучения и наблюдения больных, суть которых заключается в контактах медицинских работников и пациента между контрольными визитами к врачу. Зачастую в качестве такого инструмента используются современные телекоммуникационные системы и Интернет, что обеспечивает мониторинг данных самоконтроля врачом в режиме «реального времени», возможность немедленной обратной связи с больным, индивидуализацию терапии, диеты, режима физических нагрузок, долгосрочную мотивацию и психологическую поддержку пациента [43]. Большинство подобных обучающих программ имеют схожую структуру и принципы функционирования (рис. 7.2, см. цв. вклейку).

Интернет-обучение проводят посредством глобальной сети. Для этого разрабатываются и создаются специальные сайты, которые могут посещать как пациенты, так и их лечащие врачи. При регистрации на сайте каждому больному присваивается индивидуальный код доступа на его персональную страничку, где он может размещать данные самоконтроля, информацию о приемах пищи, принимаемых препаратах и их дозах, эпизодах гипо- и гипергликемии, обострении хронических или присоединении острых заболеваний, стрессовых ситуациях, изменениях в привычном образе жизни, а также возможность задавать вопросы. Доступ к этим данным также имеет лечащий врач, используя индивидуальный код доступа пациента. После периодического обновления информации и ее анализа доктор отправляет больному сообщение со своими комментариями по изменению схемы терапии, обсуждением тех или иных действий пациента, ответами на вопросы (см. рис. 7.2, а). Рядом специалистов уже опубликованы результаты использования подобных программ в своей практике [44-54].

Также представляют особый интерес обучающие программы, использующие телекоммуникационные системы [55-57]. В данном случае в качестве основного средства связи применяются мобильные телефоны со встроенным глюкометром и программами, позволяющими вводить и запоминать данные самоконтроля, информацию о принимаемых препаратах и их дозах, приемах пищи, эпизодах гипогликемии, изменениях в образе жизни, болезнях, стрессах. При каждом повторном вводе данные автоматически передаются на центральный сервер мониторингового онлайн-центра. Вся переданная информация также доступна на индивидуальной страничке сайта в виде графиков, таблиц. Специалисты мониторингового центра анализируют получаемые данные и отправляют пациентам смс-сообщения с комментариями по изменению терапии и образа жизни (см. рис. 7.2, б).

Следует подчеркнуть, что дистанционные формы не исключают, а, наоборот, дополняют структурированные программы обучения традиционных школ СД, позволяя индивидуализировать терапевтические воздействия в условиях реальной жизни конкретного пациента с учетом его бытовых, семейных, профессиональных,

психологических и других условий между контрольными визитами к лечащему врачу. Таким образом, дистанционные формы обучения могут явиться важным дополнением к традиционной форме оказания амбулаторной медицинской диабетологической помощи.

ЭЛЕКТРОННЫЕ ДНЕВНИКИ САМОКОНТРОЛЯ И «КАЛЬКУЛЯТОРЫ ДОЗ»

Все пациенты с СД вынуждены непрерывно учитывать большое количество факторов, которые могут повлиять на уровень гликемии, - количество и качество потребляемой пищи, физическую активность, стрессы, сопутствующие заболевания, женщины - фазу менструального цикла. Более того, у больных, получающих лечение в виде инъекций инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного), дозы препаратов могут значительно отличаться в зависимости от тех или иных обстоятельств жизни. Для многих пациентов самостоятельная коррекция схемы лечения в разных ситуациях представляется достаточно сложной задачей. Для решения этой проблемы разрабатываются электронные дневники самоконтроля и «калькуляторы (помощники, советники, эдвайзеры) доз», которые помогают пациентам в принятии сложных терапевтических решений [58]. Электронные программы такого типа - это определенные математические модели, работающие с несколькими переменными. В программу вводятся определенные параметры, индивидуально подобранные для конкретного человека с учетом его возраста, сопутствующих заболеваний, степени тяжести, уровня компенсации и особенностей течения СД. Более «продвинутые» версии подобных «калькуляторов» учитывают также уровень физической активности, стресса, фазу менструального цикла у женщин. Электронные дневники самоконтроля и «калькуляторы» могут быть установлены на персональный компьютер и/или в мобильный телефон. Калькуляторами болюса также оснащены большинство современных инсулиновых помп.

ИНТЕРАКТИВНЫЕ И ИГРОВЫЕ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ

Большинство специалистов в области терапевтического обучения сходятся во мнении, что наиболее удачная форма преподнесения информации больным - это интерактивная беседа, диалог, в которых сам пациент принимает активное участие. Игровые формы нередко используются при обучении детей, больных СД. С 2005 г. для обучения больных применяются интерактивные карты, разработанные компанией Healthy Interactions Inc. и Международной диабетической федерацией. Данные карты представляют собой наглядное пособие, выполненное в виде настольной игры, и предназначены для рассмотрения таких тем, как «Жизнь СД», «Как развивается СД», «Здоровое питание и поддержание физической активности», «Начало лечения инсулином» [59] (рис. 7.3, см. цв. вклейку).

Интерес представляет также опыт Whitemore и его коллег [60], которые провели исследование с участием подростков 13-16 лет с СД 1-го типа. Всех пациентов авторы разделили на 2 группы. И те и другие получали обучающую информацию через интернет. Группа 1 посещала обучающий сайт, на котором находилась вся необходимая для управления СД информация - алгоритмы, схемы, текстовые документы. Группа 2 имела доступ к порталу, где обучение проводилось в виде компьютерной игры с участием виртуальных персонажей, больных СД, которые попадают в разные моделируемые ситуации, принимают те или иные терапевтические решения и получают соответствующие результаты. В итоге, по данным исследователей, пациенты из группы 2 продемонстрировали более активное посещение сайта, лучшее восприятие информации, более высокое качество жизни в сравнении с больными, входившими в группу 1.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В настоящее время разработано большое количество структурированных обучающих программ для разных категорий больных СД. В нашей стране они широко распространены и применяются во многих лечебных учреждениях, эндокринологических стационарах, диабетологических центрах. Однако, несмотря на свою очевидную важность, сложившуюся организационную и методологическую структуру, доказанную клинико-экономическую выгоду, структурированные обучающие программы имеют ограниченную эффективность. Большинство из них не обеспечивают индивидуализации «усредненных» рекомендаций, формирования долгосрочной мотивации, новых психологических установок, изменения поведения и привычек, «гармонизации» терапевтических воздействий с образом жизни каждого пациента. Практическое освоение полученных теоретических знаний, новых поведенческих стереотипов, включение в ежедневный график ряда обязательных манипуляций, индивидуализация рекомендаций и алгоритмов действий, необходимый уровень дисциплины и самоорганизации для многих пациентов оказываются той «высотой», которую они самостоятельно взять не могут.

На базе кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава была разработана и внедрена новая модель обучения и амбулаторного наблюдения пациентов с СД - *дистанционная поддержка больных*. Данная практика являлась дополнением к существующим традиционным структурированным обучающим программам и системе амбулаторного наблюдения и осуществлялась уже вне стен клиники - дистанционно. Суть данного подхода заключалась в обучении пациентов в условиях реальной жизни с учетом их общего соматического статуса, количества и степени развития поздних осложнений, психологических и интеллектуальных особенностей, а также бытовых, профессиональных, социальных и других условий. Другими словами, основными задачами дистанционного обучения являлись компенсация углеводного обмена на долгосрочной основе и повышение клинической эффективности структурированных обучающих программ и системы амбулаторного наблюдения за больными СД. Разработанная система управления может применяться у пациентов с СД как 1-го, так и 2-го типа.

Сотрудниками кафедры проведено пилотное исследование по оценке клинической эффективности применения данного подхода у пациентов с СД 1-го типа на помповой и базис-болюсной инсулинотерапии. В исследовании приняли участие 69 пациентов (35 женщин и 34 мужчины) с СД 1-го типа на базис-болюсной и помповой инсулинотерапии. Средний возраст больных составил $38,4 \pm 15,23$ года, стаж СД $11,39 \pm 6,39$ года, вес $65,97 \pm 13,3$ кг, ИМТ $22,99 \pm 2,0$ кг/м² (табл. 7.1).

Таблица 7.1

Клиническая характеристика больных на момент включения в исследование

Показатель	M±8
Количество больных, n	69
Возраст (годы)	$38,4 \pm 15,23$
Пол:	
женщины	50,72% (n=35)
мужчины	49,28% (n=34)

Стаж СД (годы)	11,39±6,39
Вес (кг)	65,97±13,3
ИМТ (кг/м ²)	22,99±2,0

На момент включения в исследование 7 пациентов уже находились на помповой инсулинотерапии, а у 20 она была инициирована впервые. Остальные 42 пациента получали инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) в виде многократных инъекций (базис-болюсная схема инсулинотерапии). Для всех пациентов был проведен курс терапевтического обучения основным принципам «гибкой» инсулинотерапии и самоконтроля, рационального питания, физической нагрузки, профилактики и лечению острых и поздних осложнений СД. Темы и план занятий составлялись, исходя из рекомендаций Европейской ассоциации по изучению СД и программой, разработанной Эндокринологическим научным центром РАМН в соответствии с рекомендациями, выдвинутыми ВОЗ. Для пациентов на помповой инсулинотерапии был проведен дополнительный курс обучения по техническим характеристикам, возможностям и функциям дозаторов.

Далее все больные были разделены на 4 группы. В группу 1 вошли пациенты (20 человек) на базис-болюсной инсулинотерапии, продолжившие традиционное амбулаторное наблюдение у эндокринолога после прохождения курса обучения. Группу 2 составили больные (10 человек) на помповой инсулинотерапии, также прошедшие курс обучения с дальнейшим посещением лечащего врача не чаще 1 раза в месяц. В группу 3 были включены пациенты (22 человека), получавшие инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) в виде многократных инъекций, в отношении которых после обучения применялась специально разработанная и внедренная система обучения и амбулаторного мониторинга - *дистанционная поддержка больных*. В группу 4 вошли 17 пациентов на помповой инсулинотерапии, у которых также применялась практика дистанционной поддержки больных.

Основными целями дистанционной поддержки были помощь в индивидуализации «усредненных» рекомендаций, знаний и навыков, полученных в процессе курса традиционного обучения, а также «гармонизация» терапевтических воздействий и персональных особенностей образа жизни конкретного пациента. Кроме того, дистанционная поддержка пациентов из групп 3 и 4 осуществлялась с учетом интеллектуальных, волевых и психолого-эмоциональных качеств каждого из них. Для этого все больные из групп 3 и 4 дополнительно были разделены на 4 типа. После прохождения курса терапевтического обучения пациенты должны были на протяжении двух недель ежедневно связываться с врачом (посредством телефона, электронной почты, факса, скайпа) для обсуждения последних данных самоконтроля, плана питания, действий пациента в разных ситуациях, коррекции доз инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного). На протяжении этого времени врачом оценивались следующие параметры: наличие дневника самоконтроля, регулярность и правильность его заполнения, частота контактов с врачом и проведения самоконтроля, действия пациента в зависимости от сложившейся ситуации, уровень знаний и представлений о СД. После анализа этих данных больные из 3-й и 4-й групп делились на 4 разных типа.

- Тип 1 - пациенты, не способные в полной мере усвоить (а следовательно, и применить) знания и навыки, полученные в процессе обучения, но демонстрирующие при этом высокий уровень мотивации к выполнению рекомендаций и предписаний врача. У таких больных отмечался низкий процент усвоения материала в процессе терапевтического обучения, а последующее 2-недельное наблюдение за ними показывало частое принятие ошибочных терапевтических решений и действий, некорректное

изменение схемы терапии, не всегда правильное заполнение «дневника самоконтроля». Однако при этом эти больные регулярно и педантично вели свой «дневник самоконтроля», связывались с врачом в оговоренное время, четко выполняли рекомендации врача по плану питания, режиму дня, схеме терапии, самоконтролю. Роль дистанционной поддержки в отношении таких пациентов сводилась к максимальной «стандартизации» и упрощению их образа жизни, плана питания, разработке готовых алгоритмов и шаблонов действий в разных ситуациях и оценке их эффективности. Другими словами, для пациентов максимально создавались такие условия, в которых у них не возникало необходимости принимать самостоятельные решения по изменению терапии и образу жизни [неизменные дозы инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного), готовый план питания на несколько дней вперед, однотипные физические нагрузки и т.д.]. В тех случаях, когда у больного удавалось добиться стойкой компенсации углеводного обмена, за пациентом устанавливалось традиционное амбулаторное наблюдение с периодическими визитами в клинику. Однако при этом пациент по-прежнему имел возможность связываться с врачом в сложных для него ситуациях: эпизоды декомпенсации, выход за границы «стандартизованного» образа жизни (поход в гости, обострение или/и присоединение сопутствующих заболеваний, смена часовых поясов и путешествия и др.), необходимость изменения терапии и т.д.

- Тип 2 - пациенты с недостаточным уровнем самоорганизации, самодисциплины и силы воли, показывающие при этом высокий уровень знаний и представлений о СД, способные самостоятельно принимать грамотные терапевтические решения. Контроль знаний у этих больных, как правило, показывал высокую степень их усвоения. Однако дальнейшее наблюдение за ними в течение 14 дней выявляло нерегулярное ведение или отсутствие «дневника самоконтроля», пропуски измерений гликемии, контактов с врачом, частое несоблюдение рекомендаций по плану питания, режиму дня, образу жизни. Но в тех ситуациях, когда пациенты следовали предписаниям врача, они могли принять адекватное терапевтическое решение, оценить его эффективность и сделать соответствующие выводы.

Основной направленностью в ведении таких больных был контроль за выполнением и применением полученных знаний и рекомендаций, поддержание высокого уровня мотивации и «дисциплины» больного посредством частых регулярных контактов (телефонных, через электронную почту, скайп) врача с пациентом (причем нередко инициируемые врачом, а не больным). В данном случае дистанционная поддержка пациента выполняла как обучающую, так и дисциплинирующую функции. Даже при достижении терапевтических целей у таких больных с ними сохранялись регулярные контакты для поддержания должной мотивации и комплаентности, контроля выполнения рекомендаций.

- Тип 3 - пациенты, сочетающие особенности больных из первых двух групп. В данном случае применялся комбинированный подход - «стандартизация» образа жизни и последующий контроль за выполнением рекомендаций и предписаний врача.

- Тип 4 - пациенты, способные усвоить в процессе терапевтического обучения все навыки и знания и готовые аккуратно и исполнительно следовать получаемым рекомендациям. Больные, относящиеся к такому типу, демонстрировали высокую эффективность терапевтического обучения и мотивацию: они регулярно вели «дневник самоконтроля», правильно его заполняли, принимали грамотные и эффективные терапевтические решения, педантично следовали рекомендациям по самоконтролю, диетотерапии, режиму дня; вовремя связывались со своим врачом. Основной задачей дистанционной поддержки таких больных являлась помощь в овладении и применении знаний и навыков (а точнее, их индивидуализация и «персонализация»), необходимых для самостоятельного эффективного долгосрочного управления СД. При достижении пациентами терапевтических целей (с учетом их индивидуальных обстоятельств жизни)

таким больным назначались периодические визиты в клинику для контроля клинико-метаболических показателей (в первую очередь HbA_{1c}), между которыми у больных сохранялась возможность вновь инициировать контакт с врачом в случае необходимости. После выявления типа пациента определялась окончательная тактика его ведения, и дистанционная поддержка осуществлялась с учетом персональных психологических, волевых и интеллектуальных особенностей данного больного. Период наблюдения за всеми 4 группами составил 12 мес. Степень компенсации углеводного обмена оценивалась по уровню HbA_{1c}: исходно, через 3, 6, 9 и 12 мес. Кроме того, исходно и в конце исследования у части больных было проведено суточное непрерывное мониторирование глюкозы. Также сравнивалась частота острых осложнений СД (тяжелых гипогликемических состояний и кетоацидоза).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки углеводного обмена определялся уровень HbA_{1c} как достоверный метод оценки долгосрочной компенсации СД. Все 4 группы были однородны по его среднему исходному уровню, который соответствовал декомпенсации углеводного обмена. Динамика этого показателя за весь период наблюдения представлена на рис. 7.4 (см. цв. вклейку), из которой видно, что во всех четырех группах отмечалась стойкая тенденция к снижению уровня HbA_{1c} относительно исходных данных. Однако выраженность этой динамики в разных группах была различной. Средний HbA_{1c} через 12 мес наблюдения составил: в группе 1 - $8,27 \pm 1,58\%$ ($p < 0,05$), в группе 2 - $7,84 \pm 2,04\%$ ($p < 0,05$), в группе 3 - $7,44 \pm 1,53\%$ ($p < 0,05$), в группе 4 - $6,74 \pm 0,97\%$ ($p < 0,05$). Примечательно также, что наибольшее снижение уровня HbA_{1c} было отмечено у пациентов, имевших исходно более высокие его значения.

Следует отметить, что процент больных, достигших к концу исследования целевых показателей HbA_{1c} $< 7\%$, в группах, получавших дистанционную поддержку, был выше, чем у пациентов, за которыми после курса обучения продолжалось традиционное амбулаторное наблюдение. В группах 3 и 4 их количество равнялось 50% и 64,7% соответственно. В группе 1 число таких больных составило лишь 20%, а в группе 2 - 40% (см. рис. 7.4).

Кроме того, для более детального изучения состояния углеводного обмена до включения в исследование у части пациентов из всех 4 групп проводилось непрерывное мониторирование глюкозы, результаты которого представлены в табл. 7.2. Анализ этих данных показал неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена во всех 4 группах больных: отмечалась выраженная вариабельность гликемии с высоким ее средним уровнем и частотой эпизодов гипергликемии, низким процентом периодов нормогликемии. Во всех группах также регистрировались гипогликемические состояния, причем в группах 1 и 4 их процент был наиболее высоким.

Результаты повторного суточного непрерывного мониторирования глюкозы у тех же больных через 12 мес наблюдения свидетельствовали об уменьшении вариабельности гликемии (положительная динамика максимальных и минимальных значений уровня глюкозы), эпизодов гипер- и гипогликемии при увеличении длительности периодов нормогликемии у большинства пациентов. Однако положительная динамика исследуемых показателей была более выраженной в группах 3 и 4. Те же параметры у больных из групп 1 и 2 имели менее стойкую тенденцию к улучшению.

Таблица 7.2

Результаты суточного непрерывного мониторинрования глюкозы исследуемых групп до включения в исследование

Параметр	Группа 1, n=10, M+8	Группа 2, n=5, M+8	Группа 3, n=14, M+8	Группа 4, n=9, M+8
Средняя гликемия, ммоль/л	9,49±3,06	11,34±4,54	9,04±2,13	8,43±2,63
Минимальная гликемия, ммоль/л	4,06±2,35	5,44±3,04	3,31±1,51	3,12±0,86
Максимальная гликемия, ммоль/л	17,13±5,03	16,5±5,54	16,68±3,64	14,62±4,74
Стандартное отклонение, ммоль/л	2,95±1,36	2,64±1,06	2,78±1,18	2,58±1,34
Эпизоды гипергликемии, %	42,3±32,43	51±41,27	38±27,48	32,67±31,75
Эпизоды нормогликемии, %	51,2±31,76	48,4±40,91	60±28,26	60,78±30,82
Эпизоды гипогликемии, %	6,5±10,92	0,6±1,34	2,92±4,37	6,56±8,08

Так, процентное отношение эпизодов гипергликемии через 12 мес исследования в группе 3 составило 18,57±20% ($p < 0,05$), а в группе 4 - 14±12,46% ($p < 0,05$) (рис. 7.5).

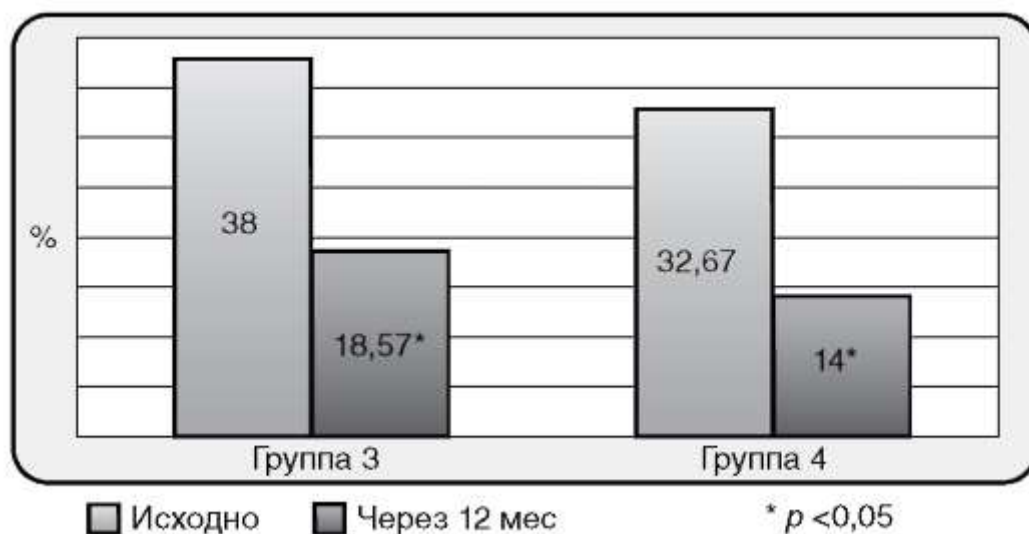


Рис. 7.5. Процентное отношение эпизодов гипергликемии в группах 3 и 4: исходно и через 12 мес наблюдения

Также в обеих группах, получавших дистанционную поддержку, было отмечено увеличение периодов нормогликемии, по данным системы постоянного мониторинга глюкозы (рис. 7.6). В группе 3 их количество возросло до 76,93±23,75% ($p < 0,05$), а в группе 4 - до 83,33±14,49% ($p < 0,05$). Анализ количества эпизодов гипогликемии продемонстрировал неоднозначные результаты. В группе 3 их частота выросла до 4,5±10,97% ($p > 0,05$), однако это увеличение оказалось статистически недостоверным. А в группе 4 тот же показатель, наоборот, достоверно снизился до 2,67±4,3% ($p < 0,05$) (рис. 7.7).

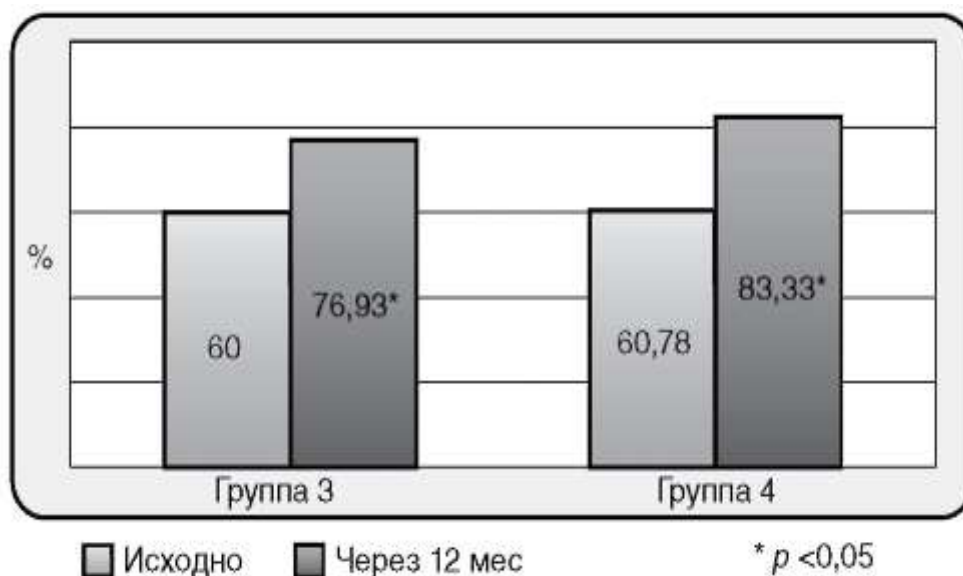


Рис. 7.6. Процентное отношение эпизодов нормогликемии в группах 3 и 4: исходно и через 12 мес наблюдения

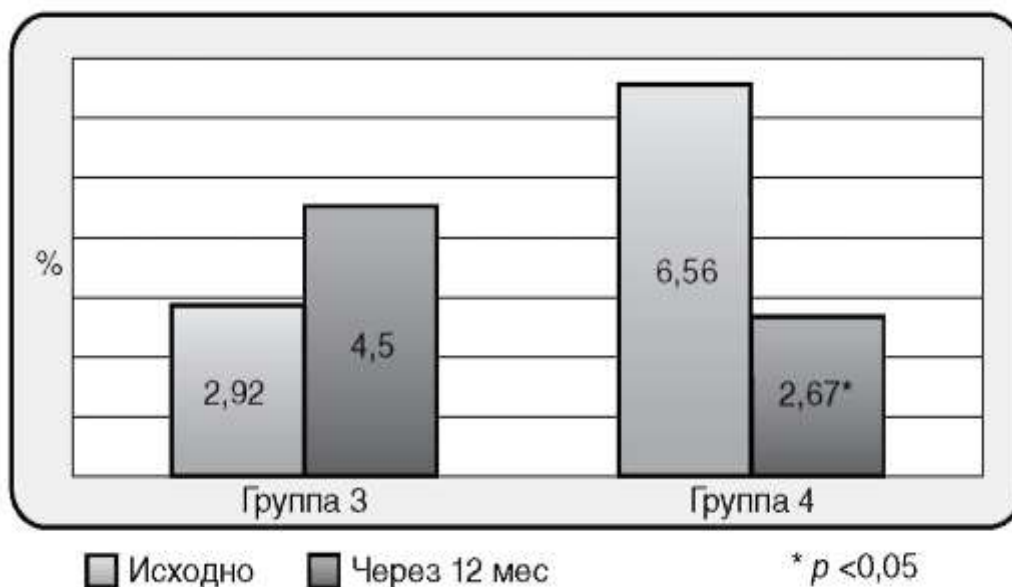


Рис. 7.7. Процентное отношение эпизодов гипогликемии в группах 3 и 4: исходно и через 12 мес наблюдения

Определенный интерес представляет также влияние различных способов «доставки» инсулина на динамику изучаемых показателей углеводного обмена. При рассмотрении результатов групп 3 и 4 более выраженная и стойкая динамика снижения HbA_{1c} отмечалась в группе больных, находившихся на помповой инсулинотерапии. На протяжении всего периода исследования в группе 4 наблюдалось большее снижение уровня HbA_{1c} , а к концу исследования эта разница составила 0,7% (средний уровень HbA_{1c} в группе 4 составил $6,74 \pm 0,97\%$, а в группе 3 - $7,44 \pm 1,53\%$). Кроме того, число больных, достигших целевых значений HbA_{1c} , также оказалось выше в группе 4 - 64,7% против 50% - в группе 3. При сравнении данных суточного непрерывного мониторингирования глюкозы незначительное «преимущество» также имели пациенты, использовавшие дозаторы инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного). У них отмечались меньшие вариабельность гликемии и средние ее значения, длительность эпизодов гипо- и гипергликемии, стандартное отклонение, большая продолжительность периодов нормогликемии.

Сравнение показателей углеводного обмена в группах 1 и 2 (больные, за которыми было продолжено традиционное амбулаторное наблюдение) дало неоднозначные результаты. Средний уровень гликогеоглобина в группе 1 к концу исследования составил $8,27 \pm 1,58\%$, а в группе 2 - $7,84 \pm 2,04\%$. Процент больных, у которых удалось добиться целевого уровня HbA_{1c} в группе 1 остался неизменным (по отношению к исходному) - 20%, а в группе 2 увеличился до 40%. Однако сравнение данных повторного суточного непрерывного мониторинга глюкозы показало более выраженную положительную динамику в группе 1. Данный факт может быть объяснен недостаточной выборкой больных в группе 2, у которых проводилось непрерывное мониторирование глюкозы.

Обращает на себя внимание также и то, что применение дистанционной поддержки больных после курса традиционного обучения в группе 3 (пациенты на базис-болюсной инсулинотерапии) позволило добиться более оптимального гликемического контроля по большинству из исследованных параметров углеводного обмена, чем в группе 2 [больные, использовавшие дозаторы инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного)].

Нами также была проанализирована частота острых осложнений СД - кетоацидозов, кетоацидотических ком, тяжелых гипогликемических состояний. В группах 3 и 4, получавших дистанционную поддержку, развития острых осложнений за весь период наблюдения зафиксировано не было. В группах 1 и 2, находившихся на традиционном амбулаторном наблюдении, за 12 мес исследования в сумме было отмечено 7 случаев кетоацидоза, одна кетоацидотическая кома, 2 случая тяжелой гипогликемии и одна гипогликемическая кома, один летальный исход вследствие ишемического стволового инсульта.

Полученные результаты в целом позволяют говорить о высокой клинической эффективности такого подхода, как дистанционная поддержка больных. Обучение больного в режиме «реального времени» с учетом его индивидуальных волевых, интеллектуальных, социально-бытовых и профессиональных особенностей, обстоятельств и образа жизни, возможность обратной связи для пациента и врача способны обеспечить эффективное и безопасное управление СД на долгосрочной основе. Кроме того, оптимизация гликемического контроля (снижение уровня HbA_{1c}, уменьшение вариабельности гликемии и частоты гипо- и гипергликемических состояний, процентное повышение эпизодов нормогликемии) является основой профилактики и лечения как острых, так и поздних осложнений СД. Таким образом, дистанционная поддержка больных может стать перспективным направлением в области терапевтического обучения больных СД, обеспечивающим долгосрочное достижение терапевтических целей, повышающее качество жизни пациентов и экономические выгоды проводимого лечения.

В настоящее время на кафедре эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава ведутся исследования по использованию дистанционной поддержки у пациентов с СД 2-го типа, о результатах которых будет сообщено по их завершении.

По нашему мнению, заслуживает внимания еще одно исследование, выполненное нами в 2011-2012 гг. по оценке современных средств введения на технику инъекций у пациентов с СД 2-го типа. В исследование были включены 30 пациентов с СД 2-го типа со средним возрастом $65,7 \pm 8,74$ года и длительностью заболевания $9,72 \pm 6,14$ года. При включении в исследование всем пациентам было проведено исходное обследование и произведена оценка проводимой сахароснижающей и сопутствующей терапии. Так, комбинированную терапию базальным инсулином растворимым (человеческим генно-инженерным) и пероральных сахароснижающих препаратов получали 41% пациентов, 59% находились на базис-болюсной инсулинотерапии. Из сопутствующей терапии только 45% получали гипотензивную терапию, 10% - гиполипидемическую и 3% -

фибринолитическую терапию. Исходный уровень HbA_{1c} составлял $9 \pm 1,98\%$, дозы инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) у пациентов на комбинированной терапии были в диапазоне 0,2 МЕ на килограмм веса, а в группе пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии - 0,65 МЕ на килограмм веса соответственно. Все пациенты были проанкетированы с целью выявления когнитивных нарушений, а также для оценки техники инъекций инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) и причин гипогликемий. Нами были получены данные о том, что когнитивные нарушения выявлялись у пациентов со стажем СД более 7 лет. Никто из больных не помнил занятия в школе СД по технике инъекций.

На рисунке 7.8 (см. цв. вклейку) представлены исходные данные оценки техники инъекций у пациентов с СД 2-го типа.

Как видно из рисунка, 88% включенных в исследование пациентов использовали длинные инсулиновые иглы 8-12,7 мм, что очень опасно и может приводить к внутримышечным инъекциям и необъяснимым гипогликемиям при введении инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) в бедро или предплечье. На рисунке 7.9 мы приводим анализ основных причин гипогликемий на этапе включения больных в исследование. Хочется отметить, что участники исследования получали традиционные молекулы прандиального и базального инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) (рис. 7.9, см. цв. вклейку).

Все включенные в исследование пациенты наблюдались на нашей кафедре в течение 6 мес с промежуточными визитами в клинику через 3 мес. Все пациенты были обучены в нашей школе СД по структурированной программе для СД 2-го типа. Отдельно обсуждались темы, посвященные технике инъекций, а именно: как и куда необходимо выполнять инъекции, в какое время и под каким углом необходимо выполнять инъекции, какие инсулиновые иглы безопасны. Через 6 мес увеличилась доля пациентов, получающих сопутствующую терапию, так, гипотензивная терапия была уже у 85% пациентов, у 80% - гиполипидемическая и у 99% - фибринолитическая. Уровень HbA_{1c} снизился до 7,5%, также изменились и дозы инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного). Так, через 6 мес наблюдения доза базального инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) у пациентов на комбинированной терапии составила 0,4 МЕ на килограмм веса, а доза базис-болюсной терапии стала 0,7 МЕ на килограмм веса соответственно.

На рисунке 7.10 (см. цв. вклейку) представлены данные о том, как изменилась техника инъекций у пациентов после обучения через 6 мес наблюдения.

Как видно из рисунка, через 6 мес работы с пациентами на 20% снизилось количество больных, использующих длинные инсулиновые иглы (68% по сравнению с 88%). Кроме этого, нами были проанализированы основные факторы и события, приводящие к развитию гипогликемий у наших больных. На рисунке 7.11 (см. цв. вклейку) представлены основные причины гипогликемий.

Как видно из рисунка 7.11, у пациентов на фоне обучения более детально обозначились основные ошибки, приводившие к развитию гипогликемических состояний. К основным можно отнести неправильный подсчет углеводов, неверное дозирование инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного), несоблюдение временного интервала между приемом пищи и инъекцией. Наибольшее количество ошибок совершали пациенты с когнитивными нарушениями, что позволяет сделать вывод о том, что данная категория больных нуждается в специальных облегченных программах обучения с готовыми фиксированными рекомендациями по питанию и дозированию инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) с последующей возможностью регулярного наблюдения у специалистов.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ. БУДУЩЕЕ

Говоря о будущем, хочется верить в то, что уровень диабетологической помощи, отношение пациентов к своему заболеванию позволят нам в ближайшие годы добиться эффективного и долгосрочного управления СД. В этой связи в клиническую практику в настоящее время активно внедряются и будут внедряться новые модели ведения пациентов - дистанционные формы обучения и наблюдения больных с использованием современных телекоммуникационных систем и интернета, что обеспечивает мониторинг данных самоконтроля врачом в режиме «реального времени», интерактивных приложений для смартфонов, обеспечивающих возможность немедленной обратной связи с врачом с целью коррекции и индивидуализации терапии, диеты, режима физических нагрузок [43].

Уже сегодня открыт TV-канал диабетологической службы на портале YouTube. Проводится SMS- и email-рассылка электронных диабетологических новостей. В Индии запущен двухгодичный диабетологический проект Nokia, рассчитанный на миллион пользователей. В Германии реализован проект SMS-запросов о содержании хлебных единиц в продуктах питания, популярный среди посетителей супермаркетов. Возможна подписка на SMS-напоминания о времени приема лекарств. Созданы многочисленные приложения для мобильных телефонов i-Phone и Android, в РФ используется приложение «NormaSugar» с возможностью коррекции доз инсулина и оценки дневника самоконтроля.

Развиваются и диагностические возможности по контролю за гликемией. Так, непрерывное мониторирование уровня глюкозы имеет и навигационные качества. Многие пациенты используют навигаторы (CGMS) гликемии на постоянной основе. Уже сегодня есть приборы суточного мониторирования гликемии, постоянно в реальном времени показывающие цифры сахара в крови. Анализ данных, полученных с помощью CGMS, с данными дневников питания и самоконтроля гликемии способствует последующему усилению мотивации к проведению самоконтроля гликемии и активному управлению СД. Созданы и уже работают *виртуальные школы СД*. Одна из первых виртуальных школ СД, открытая на портале www.critical.ru, была создана в виде интернет-копии типографской книги о СД с электронными ссылками и представлена в двух версиях - для врачей и пациентов (рис. 7.12, см. цв. вклейку).

Уже в наши дни популярны интернет-школы, размещенные на сайтах www.scholadiabeta.ru (тексты с последующими контрольными тестами) и www.diabetportal.ru (вебинары). Достоинством виртуального обучения является его доступность и возможность подключения в любое удобное пациенту время, легкость синхронизации между подачей материала и его усвоением, индивидуализация мультимедийного обучения, однако обучение в виртуальной школе не отменяет обучение в реальной школе СД, даже наоборот, мы бы советовали использовать вначале практическую школу СД, а уже потом для закрепления, повторения материала и ответов на накопившиеся вопросы использовать виртуальную школу. В любом случае усвоение материала должно быть под контролем лечащего эндокринолога. Необходимо отметить, что виртуальные школы способствуют в большей мере поддержанию мотивации, нежели ее формированию. Однако существует еще одна опасность, связанная с виртуальным обучением, - существование сайтов, на которых проблемы, связанные с СД, освещаются неверно. Поэтому пользование диабетическими порталами должно быть согласовано с эндокринологом. В связи с вышесказанным крайне актуален вопрос о введении «эндокринологической цензуры» с целью устранения из Сети искаженной информации о СД.

Таким образом, подводя итоги всему вышеизложенному в данной главе, хочется еще раз подчеркнуть.

- Терапевтическое обучение пациентов является неотъемлемой частью современного управления СД.

- Основными принципами терапевтического обучения являются центрированность на пациенте, использование структурированных программ, раздельное обучение разных категорий пациентов, интерактивность, мультидисциплинарный подход.
- Концепция непрерывного обучения предполагает сочетание группового и индивидуального типов обучения.
- При терапевтическом обучении пациентов с СД необходимо учитывать не только медицинские, но и психологические и социальные особенности.
- Роль дистанционных, мобильных, виртуальных онлайн-технологий в терапевтическом обучении и управлении СД возрастает, и будет возрастать с каждым годом.

Список литературы:

1. Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Двойнишникова О.М. и др. Терапевтическое обучение в России: результаты 15-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 1-го типа // Сахарный диабет. - 2005. - № 3. - С. 52-58.
2. Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Токмкова А.Ю. Обучение больных сахарным диабетом (руководство для эндокринологов). - М., 2007.
3. Miller L., Goldstein J. More efficient care of diabetic patients in a country hospital setting // N. Engl. J. Med. - 1972. - Vol. 286. - P. 1388-1391.
4. Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ. - 1998.
5. Agurs-Collins T., Kumanyika S., Ten Have T., Adams-Campbell L. A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects // Diabetes Care. - 1997. - Vol. 20. P. 1503-1511.
6. Anderson R., Funnell M., Butler P. et al. Patient empowerment: results of a randomized controlled trial // Diabetes Care. - 1995. - Vol. 18. - P. 943-949.
7. Brown S.A., Hanis C.L. Culturally competent diabetes education for Mexican Americans: the Starr County study // Diabetes Educ. - 1999. - Vol. 25. - P. 226-236.
8. D'Eramo-Melkus G., Wylie-Rosett J., Hagan J. Metabolic impact of education in NIDDM // Diabetes Care. - 1992. - Vol. 15. - P. 864-869.
9. Fernando D. Knowledge about diabetes and metabolic control in diabetic patients // Ceylon Med. J. - 1993. - Vol. 38. - P. 18-21.
10. Frost G., Wilding J., Beecham J. Dietary advice based on the glycaemic index improves dietary profile and metabolic control in type 2 diabetic patients // Diabet. Med. - 1994. - Vol. 11. - P. 397-401.
11. Gilden J., Hendryx M., Clar S. et al. Diabetes support groups improve health care of older diabetic patients // J. Am. Geriatr. Soc. - 1992. - Vol. 40. - P. 147-150.
12. Hanefeld M., Fischer S., Schmechel H. et al. Diabetes intervention study: multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM // Diabetes Care. - 1991. - Vol. 14. - P. 308-317.
13. Glasgow R., Toobert D., Hampson S. et al. Improving self-care among older patients with type II diabetes: the «Sixty Something...» study // Patient Educ. Couns. - 1992. - Vol. 19. - P. 61-74.
14. Scott R., Beaven D., Stafford J. The effectiveness of diabetes education for noninsulin-dependent diabetic persons // Diabetes Educ. - 1984. - Vol. 10. - P. 36-39.

15. *Kaplan R., Hartwell S., Wilson D., Wallace J.* Effects of diet and exercise interventions on control and quality of life in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Gen. Intern. Med.* - 1987. - Vol. 2. - P. 220-227.
16. *Cochran J., Conn S.* Meta-analysis of quality of life outcomes following diabetes self-managing training // *Diabetes Educ.* - 2008. - Vol. 34. - P. 815.
17. *Barth R., Campbell L., Allen S. et al.* Intensive education improves knowledge, compliance, and foot problems in type 2 diabetes // *Diabet. Med.* - 1991. - Vol. 8. - P. 111-117.
18. *Brown S.A., Duchin S., Villagomez E.* Diabetes education in a Mexican-American population: pilot testing of a research-based videotape // *Diabetes Educ.* - 1992. - Vol. 18. - P. 47-51.
19. *Falkenberg M., Elwing B., Goransson A. et al.* Problem-oriented participatory education in the guidance of adults with non-insulin-treated type-II diabetes mellitus // *Scand. J. Prim. Health Care.* - 1986. - Vol. 4. - P. 157-164.
20. *Hawthorne K., Tomlinson S.* One-to-one teaching with pictures: flashcard health education for British Asians with diabetes // *Br. J. Gen. Pract.* - 1997. - Vol. 47. - P. 301-304.
21. *Heller S., Clarke P., Daly H. et al.* Group education for obese patients with type 2 diabetes: greater success at less cost // *Diabet. Med.* - 1988. - Vol. 5. - P. 552-556.
22. *Jones P.* Use of a course on self-control behavior techniques to increase adherence to prescribed frequency for self-monitoring blood glucose // *Diabetes Educ.* - 1990. - Vol. 16. - P. 296-303.
23. *Kendall P., Jansen G.* Educating patients with diabetes: comparison of nutrientbased and exchange group methods // *J. Am. Diet. Assoc.* - 1990. - Vol. 90. - P. 238-243.
24. *Kim J.-Y., Phillips T.* The effectiveness of two forms of corrective feedback in diabetes education // *J. Comput. Based Instruct.* - 1991. - Vol. 18. - P. 14-18.
25. *Korhonen T., Huttunen J., Aro A. et al.* A controlled trial on the effects of patient education in the treatment of insulin-dependent diabetes // *Diabetes Care.* - 1983. - Vol. 6. - P. 256-261.
26. *Дедов И.И.* Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // *Сахарный диабет.* - 1998. - № 1. - С. 7-8.
27. *deWeerd I., Visser A., Kok G., van der Veen E.* Randomized controlled evaluation of an education programme for insulin treated patients with diabetes: effects on psychosocial variables // *Patient Educ. Couns.* - 1989. - Vol. 14. - P. 191-215.
28. *deWeerd I., Visser A., Kok G. et al.* Randomized controlled multicentre evaluation of an education programme for insulin-treated diabetic patients: effects on metabolic control, quality of life, and costs of therapy // *Diabet. Med.* - 1991. - Vol. 8. - P. 338-345.
29. *Tu K.-S., McDaniel G., Templeton Gay J.* Diabetes self-care knowledge, behaviors, and metabolic control of older adults: the effect of a posteducational follow-up program // *Diabetes Educ.* - 1993 - Vol. 19. - P. 25-30.
30. *Arseneau D., Mason A., Bennett Wood O. et al.* A comparison of learning activity packages and classroom instruction for diet management of patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes Educ.* - 1994. - Vol. 20. - P. 509-514.
31. *Bloomgarden Z., Karmally W., Metzger M. et al.* Randomized, controlled trial of diabetic patient education: improved knowledge without improved metabolic status // *Diabetes Care.* - 1987. - Vol. 10. - P. 263-272.

32. *Campbell E., Redman S., Moffitt P., Sanson-Fisher R.* The relative effectiveness of educational and behavioral instruction programs for patients with NIDDM: a randomized trial // *Diabetes Educ.* - 1996. - Vol. 22 - P. 379-386.
33. *Korhonen T., Uusitupa M., Aro A. et al.* Efficacy of dietary instructions in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetic patients // *Acta Med. Scand.* - 1987. - Vol. 222. - P. 323-331.
34. *Laitinen J., Ahola I., Sarkkinen E. et al.* Impact of intensified dietary therapy on energy and nutrient intakes and fatty acid composition of serum lipids in patients with recently diagnosed non-insulin-dependent mellitus // *J. Am. Diet. Assoc.* - 1993. - Vol. 93. - P. 276-283.
35. *White N., Carnahan J., Nugent C. et al.* Management of obese patients with diabetes mellitus: comparison of advice education with group management // *Diabetes Care.* - 1986. - Vol. 9. - P. 490-496.
36. *Norris S.L., Engelgau M.M., Narayan K.M.V.* Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials // *Diabetes Care.* - 2001. - Vol. 24. - P. 561-587.
37. *Norris S.L., Lau J., Smith S.J. et al.* Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis on the effect on glycemic control // *Diabetes Care.* - 2002. - Vol. 25. - P. 1159-1171.
38. *Anderson L.* Health-care communication and selected psychosocial correlates of adherence in diabetes management // *Diabetes Care.* - 1990. - Vol. 13. - P. 66-77.
39. *Dolan Mullen P., Green L., Persinger G.* Clinical trials of patient education for chronic conditions: a comparative metaanalysis of intervention types // *Prev. Med.* - 1985. - Vol. 14. - P. 753-781.
40. *Anderson R., Funnell M., Nowankwo R.* Evaluating a problem based empowerment program for African Americans with diabetes: results of a randomized controlled trial // *Ethn. Dis.* - 2005. - Vol. 15. - P. 671-678.
41. *Brown S.A., Blozis S.A., Kouzekanani K. et al.* Dosage effects of diabetes selfmanagement education for Mexican Americans // *Diabetes Care.* - 2005. - Vol. 28. - P. 527-532.
42. *Polonsky W.H., Earles J., Smith S. et al.* Integrating medical management with diabetes self-management training: a randomized control trial of the Diabetes Outpatient Intensive Treatment Program // *Diabetes Care.* - 2003. - Vol. 26. - P. 3053-3094.
43. *Cho J-H., Chang S-A., Kwon H-S. et al.* Long-term effect of the Internetbased glucose monitoring system on HbA_{1c} reduction and glucose stability: a 30-month follow-up study for diabetes management with a ubiquitous medical care system // *Diabetes Care.* - 2006. - Vol. 29. - P. 2625-2631.
44. *Albisser A.M., Harris R.I., Sakkal S. et al.* Diabetes intervention in the information age // *Med. Inform. (Lond.)*. - 1996. - Vol. 21. - P. 297-316.
45. *Cho J.-H., Kim H.-S., Han J.-H. et al.* Ubiquitous Diabetes Management System via Interactive Communication Based on Information Technologies: Clinical Effects and Perspectives // *Korean Diabetes J.* - 2010. - Vol. 34. - P. 267-273.
46. *Cho J.-H., Lee J.-H., Oh J.-A. et al.* Complication reducing effect of the information technology-based diabetes management system on subjects with type 2 diabetes // *J. Diabetes Sci. Technol.* - 2008. - Vol. 2. - P. 76-81.
47. *d'Annunzio G., Bellazzi R., Larizza C. et al.* Telemedicine in the management of young patients with type 1 diabetes mellitus: a follow-up study // *Acta Biomed.* - 2003; - Vol. 74, suppl. 1 - P. 49-55.

48. *Kwon H.-S., Cho J.-H., Kim H. et al.* Establishment of blood glucose monitoring system using the Internet // *Diabetes Care.* - 2004. - Vol. 27. - P. 478-483.
49. *McCoy M.R., Couch D., Duncan N.D., Lynch G.S.* Evaluating an internet weight loss program for diabetes prevention // *Health Promot. Int.* - 2005. - Vol. 20. - P. 221-288.
50. *Mckay H.G., King D., Eakin E.G. et al.* The diabetes network Internet-based physical activity intervention // *Diabetes Care.* - 2001. - Vol. 24. - P. 1328-1334.
51. *McMahon G.T., Gomes H.E., Hohne S.H. et al.* Web-based care management in patients with poorly controlled diabetes mellitus // *Diabetes Care.* - 2005. - Vol. 28. - P. 1624-1629.
52. *Ralston J.D., Revere D., Robins L.S., Goldberg H.I.* Patients' experience with a diabetes support programme based on an interactive electronic medical record: qualitative study // *BMJ.* - 2004. - Vol. 328, N 7449. - P. 1159.
53. *Smith K.E., Levine B.A., Clement S.C. et al.* Impact of MyCareTeam? for Poorly Controlled Diabetes Mellitus // *Diabetes Technol. Ther.* - 2004. - Vol. 6. - P. 828-836.
54. *Stone R. A., Rao R.H., Sevick M.A. et al.* Active Care Management Supported by Home Telemonitoring in Veterans with Type 2 Diabetes: The DiaTel randomized controlled trial // *Diabetes Care.* - 2010. - Vol. 33. - P. 478-484.
55. *Bird D., Oldenburg B., Cassimatis M. et al.* Randomised controlled trial of an automated, interactive telephone intervention to improve type 2 diabetes selfmanagement (Telephone-Linked Care Diabetes Project): study protocol // *BMC Public Health.* - 2010. - Vol. 10. - P. 599-604.
56. *Farmer A.J., Gibson O.J., Dudley C. et al.* Randomized Controlled Trial of the Effect of Real-Time Telemedicine Support on Glycemic Control in Young Adults with Type 1 Diabetes // *Diabetes Care.* - 2005. - Vol. 28. - P. 2697-2702.
57. *Kollmann A., Riedl M., Kastner P. et al.* Feasibility of a Mobile Phone-Based Data Service for Functional Insulin Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus Patients // *J. Med. Internet Res.* - 2007. - Vol. 9. - P. e36.
58. *Pankowska E., Blazik M.* Bolus Calculator with Nutrition Database Software, a New Concept of Prandial Insulin Programming for Pump Users // *J. Diabetes Sci. Technol.* - 2010. - Vol. 4. - P. 571-576.
59. *Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Мотовилин О.Г. и др.* Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода // *Сахарный диабет.* - 2011. - № 1. - С. 46-50.
60. *Whittermore R., Grey M., Lindemann E. et al.* Development of an Internet Coping Skills Training Program for Teenagers with Type 1 Diabetes // *Comput. Inform. Nurs.* - 2010. - Vol. 28. - P. 103-111.
61. *De Pablos-Velasco P., Bradley C., Eschwege E. et al.* The PANORAMA pan-European survey: glycaemic control and treatment patterns in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia.* - 2010. - Suppl. 1. - P. S405. Abstract 1012.

Глава 8. Гликемический контроль при остром коронарном синдроме

А. С. Аметов, Я.В. Пуговкина

Несмотря на серьезный прорыв в области диагностики и лечения, ССЗ [1, 2], и в частности острый коронарный синдром, остаются одной из ведущих причин смертности во всем мире [3-5]. Крупные популяционные исследования показывают, что за последние десятилетия произошли значимые изменения профиля типичных факторов риска ССЗ, согласно статистическим данным, в западных странах отмечается снижение заболеваемости острым ОИМ [2, 6]. В целом снижение частоты развития ОИМ, скорее всего, ассоциировано с увеличением доли пациентов, достигающих целевого уровня артериального давления и ЛПНП, а также со снижением распространенности курения. Тем не менее имеют место также значимые отрицательные тенденции: возрастает ИМТ пациентов, повышен уровень ТГ, неуклонно увеличивается распространенность СД 2-го типа по сравнению с предыдущими десятилетиями [2, 6]. Последний фактор вызывает наибольшую тревогу не только среди эндокринологов, но и со стороны других специалистов. Так, если в 2000 г., по данным ВОЗ, насчитывался 171 миллион больных СД во всем мире, то к 2030 г. прогнозировалось увеличение этого количества до 366 миллионов [7], однако данный порог преодолен, и масштабы «неинфекционной эпидемии» СД продолжают нарастать.

Существует прочная взаимосвязь между СД 2-го типа и сердечнососудистой заболеваемостью и смертностью [8-13]. Метаанализ, проведенный Emerging Risk Factors Collaboration, включавший почти 700 тысяч пациентов, не имевших в начале исследования анамнестических указаний на ОИМ, стенокардию или инсульт, показал, что СД примерно в два раза повышает риск развития ИБС, тяжелого инсульта и смерти от других сосудистых причин [14]. Кроме того, пациенты, уже перенесшие ОИМ и страдающие СД 2-го типа, имеют значительно более высокий риск повторных ОИМ по сравнению с лицами без СД 2-го типа (45% против 19%, $p < 0,001$) [11]. Плохой прогноз также распространяется на пациентов с СД, перенесших реваскуляризацию [15].

По оценкам Международной федерации диабета, в 2012 г. 4,8 млн случаев смерти в мире были вызваны СД и его осложнениями, большинство из которых приходилось на долю пациентов с СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми причинами [16, 17]. Действительно, бремя ССЗ увеличивается не только у больных с СД 2-го типа, но и среди людей с незначительно повышенным содержанием глюкозы в плазме, в том числе с нарушением уровня глюкозы натощак и нарушением толерантности к глюкозе [18,19].

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЕЕ КОНТРОЛЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Гипергликемия - часто встречающаяся проблема среди пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии, в частности по поводу острого коронарного синдрома. По данным обсервационных исследований, гипергликемия встречается у 32-38% пациентов в стационаре [20, 21], у 41% тяжелых пациентов с острым коронарным синдромом [22], у 44% пациентов с сердечной недостаточностью [22] и у 80% пациентов после хирургического вмешательства на коронарных артериях [23, 24]. Несмотря на всю очевидность значимости данной проблемы, в условиях реальной клинической практики контроль гликемии у лиц с острым коронарным синдромом в палатах интенсивной терапии не является приоритетным и зачастую уходит на второй план. Основное внимание уделяется сердечно-сосудистому, респираторному мониторингу и при необходимости соответствующей поддержке, инфузионной терапии, анальгезии.

При этом следует отметить, что на сегодняшний день существуют следующие недостатки контроля гликемии в отделении реанимации и интенсивной терапии:

- отсутствуют единые стандарты по контролю глюкозы;
- применяются не госпитальные, а индивидуальные глюкометры, которые могут служить источником гемоконтактного инфицирования пациентов [25];
- целевые уровни гликемии остаются предметом дискуссий;
- не производится определение HbA_{1c};
- не проводится непрерывный мониторинг гликемии с оценкой ее вариабельности;
- недооцениваются многочисленные факторы, влияющие на уровень сахара крови: адекватность обезболивания [26], прием лекарственных препаратов (таб. 8.1) [27], искусственное питание, гликозированные растворы, сопутствующие заболевания (помимо СД).

Таблица 8.1

Влияние лекарственных препаратов, используемых в отделении реанимации и интенсивной терапии, на уровень сахара в крови

Препараты, повышающие уровень сахара в крови	Препараты, снижающие уровень сахара в крови
Кортикостероиды	β-Адреноблокаторы
Диазоксид	Антигистаминные препараты
Диуретики (ацетазоламид, хлорталидон, этакриновая кислота, фуросемид, тиазиды, триамтерен)	Ацетилсалициловая кислота (аспирин [⚡]) (в больших дозах)
Допамин	Каптоприл
Эпинефрин (адреналин [⚡])	Ингибиторы моноаминоксидазы
Морфин	Спиронолактон
Индометацин	
Теofilлин	

На какие моменты следует обратить внимание при контроле сахара крови в отделении реанимации и интенсивной терапии:

- у больных с нормализованным периферическим кровообращением определение глюкозы должно проводиться в капиллярной крови, если микроциркуляция нарушена, то из центральной вены;
- предпочтительно использование госпитальных глюкометров, поскольку индивидуальные глюкометры не разработаны с учетом необходимости в постоянной дезинфекции. Процессы дезинфекции, не рекомендованные производителем, могут привести к повреждению глюкометра и недостоверности результатов [28-31];
- в случае возникновения гипергликемии (при отсутствии указаний на СД в анамнезе) следует определить уровень HbA_{1c} для решения вопроса о причинах гипергликемии;
- при сохранении гипергликемии в ходе последовательных измерений следует провести непрерывное мониторирование глюкозы с оценкой вариабельности гликемии (стандартного отклонения и амплитуды гликемического размаха). Определение

продолжительности периодов гипер-, гипо- и нормогликемии, а также вариабельности гликемии позволит верно интерпретировать уровень HbA_{1c}.

Особое внимание хочется уделить возможности проведения синхронного мониторинга гликемии и ЭКГ (глюкокардиомониторированию). Данное обследование предоставляет уникальную возможность одномоментного контроля гликемии и сердечного ритма у больных, что позволяет рано выявлять группу риска по развитию желудочковых нарушений ритма, синдрома приобретенного длинного интервала Q-T и, конечно, оценивать влияние гипогликемии, гипергликемии, резких перепадов гликемии на вариабельность сердечного ритма, функциональное состояние миокарда у данной категории пациентов с последующей разработкой методов профилактики развития фатальных аритмий и внезапной кардиальной смерти [32-40].

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ГЛЮКОКАРДИОМОНИТОРИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

На нашей кафедре с 2014 г. по настоящее время проводится исследование, цель которого заключается в оценке влияния гипергликемии, гипогликемии и дисгликемии на течение и прогноз ОИМ у пациентов с СД 2-го типа. В рамках этого исследования большое внимание уделяется гликемическому контролю: используются приборы индивидуального контроля сахара крови, оценивается HbA_{1c}, осуществляется глюкокардиомониторирование.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Г., 69 лет поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии с сжимающими, давящими болями в прекардиальной области, сохраняющимися более 3 ч, с направительным диагнозом скорой медицинской помощи: ОИМ. В анамнезе имелось указание на СД 2-го типа в течение 10 лет. Самоконтроль гликемии пациент проводил крайне редко. Регулярно принимал метформин по 850 мг 2 раза в сутки. На предмет поздних осложнений СД не обследовался. На момент поступления глюкоза в венозной крови составляла 8 ммоль/л (16:54), HbA_{1c} 8,4%. В день госпитализации больной сахароснижающей терапией не получал.

В ходе обследования диагноз ОИМ был подтвержден (отмечалась элевация сегмента ST II, III, aVF, V4 - V5, повышение уровня кардиоспецифических ферментов), уточнена заднебоковая локализация. Лечение пациента велось по стандартному протоколу (нитроглицерин 0,1% - 50,0 в/в кап., гепарин натрия (гепарин^{*}) 5000 ЕДх4 раза/сут в/в, метопролол 25 мгх4 раза/сут, ацетилсалициловая кислота 0,250х 1 раз/сут, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам^{*}) 0,001х1 т на ночь, ранитидин 150 мгх2 раза/сут). Начат синхронный мониторинг ЭКГ и гликемии (рис. 8.1, 8.2). В 17:20 пациенту начата коронароангиография, которая по техническим причинам не была проведена до конца (завершение манипуляции в 18:00). Контроль гликемии в режиме реального времени при данной манипуляции отсутствовал, соответственно, и сахароснижающую терапию пациент не получал. Непосредственно после возвращения в отделение реанимации и интенсивной терапии осуществлялся сердечно-сосудистый мониторинг, респираторный мониторинг, аналгезия, дезагрегационная и антикоагулянтная терапия. На этом фоне болевой синдром был купирован. Следующий контроль гликемии был запланирован на 24 ч, поскольку гипергликемия при поступлении была расценена как незначимая, пищу пациент принимать не планировал. Однако, по данным CGMS, в период с 18 до 23 ч отмечалась гипергликемия с максимальным подъемом сахара крови до 21,9 ммоль/л.

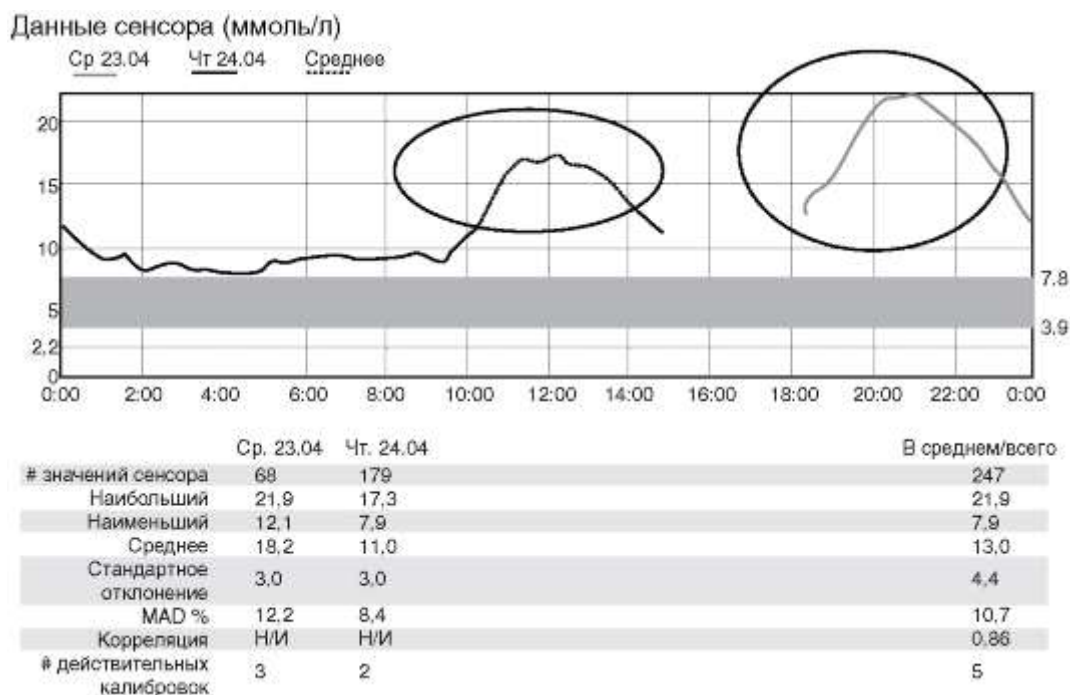


Рис. 8.1. Данные CGMS пациента Г. с сахарным диабетом 2-го типа и острым коронарным синдромом

Весь этот период времени на ЭКГ регистрируется стойкая тахикардия (см. рис. 8.2).

При контроле в 24:00 гликемия 11 ммоль/л. Болевой синдром не рецидивировал. Состояние расценено как тяжелое, стабильное. Терапия плановая. Предполагать высокую гипергликемию за минувший период времени представляется маловероятным.

Регистрация	Время		
Начало	23.04.2014 1 7:17:07		
Конец	24.04.2014 1 4:39:07		
Длительность [ч]	21:22		
час		Время	Период [ч]
Всего	107606		
Мин ЧСС (Лин)	65	12:45:05	
Средняя ЧСС [Мин]	82		
Макс ЧСС [/мин]	112	18:09:52	
Брадикардия	0		
Макс, период			
Тахикардия	3		
Макс, период		17:25:31	05:34:29
Пауза	0		

Мин RR [мс]	392	18:38:11	
Макс RR [мс]	1208	14:16:01	

Рис. 8.2. Расшифровка данных холтеровского мониторинга электрокардиограммы пациента Г. с сахарным диабетом 2-го типа и острым коронарным синдромом

Утром при контроле в 7:00 гликемия 10,4 ммоль/л, что расценивается как допустимая стрессовая гипергликемия на фоне ОИМ, не требующая коррекции. При этом после завтрака (с 10:00), по данным CGMS, у пациента отмечается постепенное нарастание гипергликемии до 17,3 ммоль/л в 12:00 (см. рис. 8.1). В этот же период времени у пациента рецидивирует болевой синдром (ранняя постинфарктная стенокардия), на ЭКГ зафиксировано нарушение ритма в виде наджелудочковой тахикардии (рис. 8.3). Безусловно, данные эпизоды гипергликемии, скрытые от лечащего врача и самого пациента, оказываются неблагоприятными в отношении дальнейшего прогноза. Данный пример еще раз подчеркивает значимость синхронного непрерывного мониторинга гликемии одновременно с ЭКГ, позволяющего более четко выявлять скрытые нарушения, производить своевременную коррекцию, тем самым улучшая прогноз для пациента.

Рассматривая вопрос ятрогенной гипергликемии, следует отметить, что предпочтительно использование коллоидных и сбалансированных изотонических солевых растворов, избегая применения гликозированных. Особое внимание следует уделять искусственному питанию. Необходимо введение питательных субстратов с низкой постоянной скоростью при помощи инфузомата (перфузора) с периодическим контролем уровня глюкозы крови (интервал не более 4 ч).

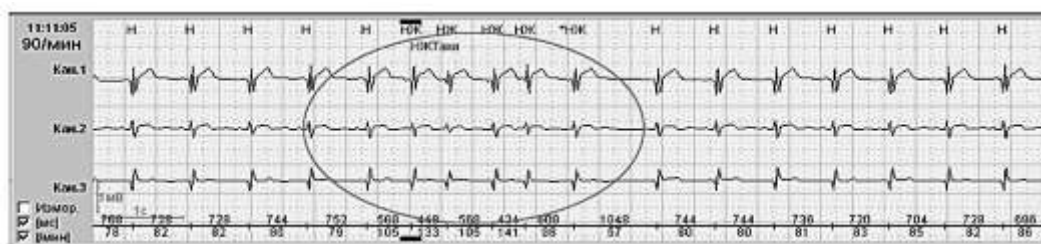


Рис. 8.3. Эпизод наджелудочковой тахикардии у пациента Г. с сахарным диабетом 2-го типа и острым коронарным синдромом

Рекомендуются современные технологии парентерального питания, в частности, введение трехкомпонентных смесей «три в одном» или «все в одном». В настоящее время готовые к использованию препараты «три в одном» в 3-камерном пакете считаются стандартом безопасного краткосрочного или длительного парентерального питания у взрослых пациентов. Они просты в эксплуатации, опасность контаминации раствора минимальная, а получаемая при смешивании трех компонентов питательная смесь сохраняет физическую стабильность в течение длительного времени и не нарушается при добавлении различных добавок: растворов электролитов, витаминов, микроэлементов и т.п. [41-43]. При правильной скорости введения и точно подобранных дозах инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) гипергликемия, как правило, не развивается [44].

Даже при своевременном контроле сахара крови по протоколу не всегда принимаются решения по коррекции гипергликемии. В чем причина «клинической инертности» в данном случае? По каким причинам вновь начинает преобладать стратегия «лечение до неудачи», а не «лечение до цели»? Перед врачом каждый раз возникает дилемма: с одной стороны, устранение гипергликемии у пациентов с СД позволяет

снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [45, 46], с другой стороны, «стрессовая гипергликемия» при различных острых состояниях считается приспособительной реакцией, обеспечивающей инсулиннезависимые ткани достаточным количеством энергии (например, эритроциты, клетки центральной нервной системы) [47].

Гипергликемия в данном случае является следствием «острых» метаболических перестроек и гормональных изменений в ответ на повреждение и стресс [48, 49] (рис. 8.4).



Рис. 8.4. Патогенез стрессовой гипергликемии (адаптировано по Farrokhi F. и соавт. [56])

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Острый коронарный синдром (ОИМ и нестабильная стенокардия) приводит к выбросу контррегуляторных гормонов, таких как глюкагон, адреналин, кортизол и соматотропный гормон. Данные гормоны в свою очередь нарушают метаболизм углеводов за счет усугубления инсулинорезистентности, увеличения продукции глюкозы печенью, нарушения периферической утилизации глюкозы и подавления выработки инсулина. Адреналин стимулирует секрецию глюкагона α -клетками и ингибирует выработку инсулина β -клетками поджелудочной железы [50]. Высокий уровень кортизола увеличивает продукцию глюкагона печенью, стимулирует распад белка и увеличивает концентрацию циркулирующих в кровеносном русле аминокислот, тем самым обеспечивает поступление строительного материала для глюконеогенеза [51, 52]. Кроме того, острый стресс приводит к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 [48, 53-55], которые усугубляют инсулинорезистентность за счет изменений в передаче сигнала молекулы инсулина. ФНО- α активирует с-Jun NH₂-терминальную киназу (JNK), сигнальную белковую молекулу, фосфорилирующую субстрат-1 инсулинового рецептора (IRS-1), и предотвращает инсулин-опосредованную активацию фосфатидилинозитол-3-киназы, участвующей в захвате глюкозы [56]. В дальнейшем подавляется инсулин-опосредованный захват глюкозы, что приводит к

гипергликемии [57, 58]. Таким образом, стресс негативно сказывается на множестве биологических процессов, что приводит к подавлению действия инсулина, и в случае, если поджелудочная железа не способна компенсировать указанные нарушения за счет чрезмерного синтеза инсулина, приводит к возникновению гипергликемии. Более того, в условиях гипергликемии снижается чувствительность панкреатических β -клеток, что вызывает дальнейшее угнетение секреции инсулина и увеличение уровня глюкозы в крови [59].

Контррегуляторные гормоны в условиях стресса приводят к усилению липолиза и росту концентрации СЖК [60, 61]. У пациентов с ишемическим повреждением миокарда высокий уровень СЖК может усугублять ишемию и реперфузионные повреждения за счет ограниченной способности кардиомиоцитов утилизировать глюкозу в условиях анаэробного метаболизма [62, 63]. В норме СЖК являются альтернативным источником энергии для здорового миокарда, однако оказываются токсичными для ишемизированного миокарда [62, 63], что приводит к нарушению ритма сердца, избыточной активности симпатической нервной системы, повышению артериального давления, оксидативному стрессу и эндотелиальной дисфункции [64-66]. Повышение уровня СЖК также вызывает дозозависимое усиление инсулинорезистентности периферических тканей [67] и стимулирует продукцию глюкозы печенью у людей с СД и без него [49, 68]. Состояние гипергликемии, обусловленное вышеуказанными механизмами, часто усугубляется экзогенным введением глюкозы в виде нутритивной поддержки или декстрозы внутривенно при интенсивной терапии.

Гипергликемия ведет к выработке свободных радикалов кислорода, перекисному окислению липидов, росту кардиоваскулярных провоспалительных маркеров. Острая гипергликемия может индуцировать гибель кардиомиоцитов путем апоптоза или за счет усугубления ишемически-реперфузионного повреждения клеток [69]. Также пагубное влияние на функцию эндотелия оказывает супрессия образования NO и угнетение эндотелий-зависимой поток-опосредованной дилатации [70]. Помимо этого, гипергликемия нарушает гемостаз за счет повышения активности тромбоцитов, их адгезии и агрегации [71], снижения фибринолитической активности плазмы и повышения активности ингибитора активатора плазминогена-1 [72]. Исследования, проведенные *in vivo* и *in vitro*, также показали, что гипергликемия нарушает функционирование иммунной системы за счет снижения активности макрофагов, нарушения хемотаксиса полиморфноядерных нейтрофилов, увеличивает экспрессию молекул адгезии и продукцию свободных радикалов в иммунных клетках, что в свою очередь повышает риск развития инфекции и множества госпитальных осложнений [73, 74].

ДИСКУССИЯ О СТРАТЕГИЯХ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Несколько крупных рандомизированных исследований были посвящены вопросу: может ли непрерывное введение инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) для нормализации уровня глюкозы улучшить исход ОИМ [75]. Полученные результаты оказались весьма противоречивыми, и на сегодняшний день не существует общепризнанного консенсуса по безопасному и эффективному контролю уровня глюкозы крови с помощью непрерывной инфузии инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) у пациентов с ОИМ. В настоящее время на повестке дня остается 2 ключевых вопроса. Во-первых, какая форма управления острой гипергликемией в период ОИМ наиболее предпочтительна? Во-вторых, каков оптимальный целевой диапазон гликемии у пациентов с ОИМ?

В многоцентровое рандомизированное исследование The Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI-1), проводившееся в течение 5 лет

в Швеции, включались пациенты, поступившие в палаты интенсивной терапии кардиологического профиля с признаками ОИМ давностью не более суток. К критериям включения также относились указания на СД в анамнезе или гипергликемия на момент поступления 11 ммоль/л и более (группа пациентов с впервые выявленным СД). Определение типа СД проводилось в соответствии с критериями National Diabetes Data Group. Скринингу было подвергнуто 1240 пациентов с СД и подозрением на ОИМ, по результатам рандомизировано 620 пациентов, которые в свою очередь разделены на две группы в зависимости от тактики сахароснижающей терапии. Рандомизации предшествовала оценка сердечно-сосудистого риска и уточнялось использование инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) ранее.

По наличию определенных критериев (возраст старше 70 лет, перенесенный ранее ОИМ, наличие недостаточности кровообращения, прием сердечных гликозидов) пациенты по степени риска были разделены на 4 типа:

- не получавшие инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) с низким риском;
- не получавшие инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) с высоким риском;
- получавшие инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) с низким риском;
- получавшие инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) с высоким риском.

Больным первой группы от момента поступления и в течение 24 ч проводилась непрерывная инфузия глюкозоинсулиновой смеси согласно протоколу с дальнейшим переводом на режим подкожных инъекций инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) длительностью до 3 мес. Группа контроля оставалась на традиционной терапии. Кардиологическая помощь оказывалась в соответствии с жесткими современными стандартами и достоверно не различалась между группами [76]. Уровень глюкозы в крови был схожим до рандомизации в обеих группах и составлял в среднем около 15,5 ммоль/л, в дальнейшем отмечалось значительное снижение гликемии у пациентов, получающих инфузию глюкозоинсулиновой смеси ($9,6 \pm 3,3$ ммоль/л), по сравнению с группой контроля ($11,7 \pm 4,1$ ммоль/л, $p < 0,0001$.) Смертность в течение 3,4 лет составила 33% в группе интенсивного контроля и 44% в контрольной группе ($p < 0,011$). На основании полученных данных исследователями был сделан вывод, согласно которому при СД 2-го типа инсулинотерапия, начатая в ранние сроки ОИМ и продолжающаяся в течение длительного времени, может улучшить выживаемость больных по сравнению со стандартным лечением СД при достижении одинакового уровня глюкозы в крови. Безусловно, снижение смертности на фоне интенсивной сахароснижающей стратегии с использованием глюкозоинсулиновой смеси и дальнейшего подкожного введения инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) можно считать достоверным. Однако DIGAMI-1 не дало однозначных ответов на вопросы: какой компонент сахароснижающей терапии [в/в инфузия или режим подкожных инъекций инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного), а возможно, и их сочетание играет ключевую роль в снижении смертности], а также обладает ли инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) специфическими защитными свойствами в отношении миокарда у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Помимо этого не стоит забывать об особенностях дизайна данного исследования: включались пациенты как с 1-м, так и со 2-м типом СД, а, как известно, характер течения макроангиопатий у таких групп лиц имеет ряд отличий; часть пациентов с впервые

установленным СД имели нормальный уровень гликозилированного гемоглобина, что может свидетельствовать об отсутствии у них истинного СД, при этом развившаяся гипергликемия может носить стрессовый характер, указывать на наличие предиабета или же значительные размеры очага некроза миокарда с резким нарушением периферического кровообращения и транзиторными метаболическими нарушениями. В противоположность вышеприведенному, *Glucose-Insulin-Potassium Infusion on Mortality in Patients With Acute ST - Segment Elevation Myocardial Infarction*, крупнейшее международное исследование, в котором было рандомизировано 20 201 пациентов, не обнаружило достоверных различий между инфузией глюкозоинсулинкалиевой смеси в течение 24 ч или стандартной терапией в отношении их влияния на смертность, остановку сердца и кардиогенный шок у пациентов с ОИМ и элевацией сегмента *ST* [77].

Подтверждения результатов DIGAMI-1 не было получено и в таком известном многоцентровом, проспективном, рандомизированном открытом исследовании, как DIGAMI-2, при участии 1263 человек [78]. В данное исследование включались пациенты с СД 2-го типа и ОИМ. Исходный уровень сахара крови не оказывал влияния на включение пациентов в исследование. Такие пациенты составили основную массу испытуемых, порядка 79%. Участники без анамнеза СД с гипергликемией 11 ммоль/л и выше расценивались как впервые выявленный СД.

Включенные в исследование пациенты были рандомизированы на 3 группы: в 1-й и 2-й группах исходно проводилась в/в инфузия инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного), затем пациенты из первой группы переводились на режим многократных подкожных инъекций инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) в зависимости от уровня гликемии, пациенты 2-й группы переводились на традиционную терапию. Пациентам из 3-й группы в/в инфузия инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) не проводилась, лечение осуществлялось согласно традиционным представлениям, на усмотрение лечащего врача. По окончании исследования достоверных различий в уровне смертности между сравниваемыми группами обнаружено не было, и выводы исследования DIGAMI-1 были сочтены неубедительными.

В последнее время все большую актуальность приобретает также следующий вопрос: только ли гипергликемия вносит столь значимый вклад в течение и прогноз ОИМ? Не стоит ли уделять особое внимание гипогликемическим состояниям, дисгликемии, постпрандиальной гипергликемии, высокой вариабельности сахара крови в течение суток с резкими перепадами от высоких значений к низким.

Так, при оценке влияния вариабельности гликемии на прогноз сердечно-сосудистых катастроф, по данным исследования HEART 2D при участии пациентов с СД и перенесенным ОИМ, было обнаружено, что «прандиальная» стратегия инсулинотерапии приводит к уменьшению гликемических экскурсий в среднем на 18% по сравнению с «базальной» стратегией, но это не сопровождается достоверным улучшением прогноза [79].

К сожалению, в настоящее время в связи с отсутствием единого мнения по этому вопросу решение о назначении инсулина растворимого (человеческого генно-инженерного) и его дозе принимается на основании наиболее вероятного предположения. При этом крайне редко используются системы поддержки принятия решений (подвижные шкалы: простые и сложные, внутрибольничные протоколы, компьютерные алгоритмы).

Список литературы

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics - 2011 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. - 2011. - Vol. 123. - P. e18-e209.
2. Wilhelmsen L., Welin L., Svardsudd K. et al. Secular changes in cardiovascular risk factors and attack rate of myocardial infarction among men aged 50 in Gothenburg, Sweden. Accurate prediction using risk models // *J. Intern. Med.* - 2008. - Vol. 263. - P. 636-643.
3. World Health Organization. Global burden of disease 2004 update, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html (2008, accessed 3 July 2013).
4. European Heart Network. European cardiovascular disease statistics 2008, <http://www.ehnheart.org/cvdstatistics.html> (2012, accessed 3 July 2013).
5. Turpie A.G. Burden of disease: medical and economic impact of acute coronary syndromes // *Am. J. Manag. Care.* - 2006. - Vol. 12, N 16. - Suppl. - P. 430-434.
6. Yeh R.W., Sidney S., Chandra M. et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 2010. - Vol. 362. - P. 2155-2165.
7. Organization WH. Prevalence of diabetes Worldwide 2010; vol. [World Health Organization website].
8. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study // *Circulation*. - 1979. - Vol. 59. - P. 8-13.
9. Diabetes and Cardiovascular Disease: Time to act. International Diabetes Federation. - 2001. - 90 p.
10. Gray R.P., Yudkin J.S. Textbook of Diabetes. 2nd ed. - Blackwell Sciences, 1997.
11. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 339. - P. 2292-34.
12. Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.J. et al. Diabetes and cardiovascular disease/ A statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation*. - 1999. - Vol. 100. - P. 1134-1146.
13. Roglic G., Unwin N., Bennett P.H. et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000 // *Diabetes Care*. - 2004. - Vol. 28. - P. 2130-2135.
14. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet*. - 2010. - Vol. 375. - P. 2215-2222.
15. Norhammar A., Lagerqvist B., Saleh N. Long-term mortality after PCI in patients with diabetes mellitus: results from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry // *Eurointervention*. - 2010. - Vol. 5. - P. 891-897.
16. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 5th edition 2012 update, <http://www.idf.org/diabetesatlas/> (2012, accessed 3 July 2013).
17. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008 // *Diabetes Care*. - 2010. - Vol. 33. - P. 442-449.
18. Shaye K., Amir T., Shlomo S. et al. Fasting glucose levels within the high normal range predict cardiovascular outcome // *Am. Heart J.* - 2012. - Vol. 164. - P. 111-116.

19. *Barr E.L., Zimmet P.Z., Welborn T.A. et al.* Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab) // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116. - P. 151-157.
20. *Umpierrez G.E., Isaacs S.D., Bazargan N. et al.* Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2002. - Vol. 87, N 3. - P. 978-982.
21. *Cook C.B., Kongable G.L., Potter D.J. et al.* Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals // *J. Hosp. Med.* - 2009. - Vol. 4, N 9. - P. E7-E14.
22. *Kosiborod M., Inzucchi S.E., Spertus J.A. et al.* Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure // *Circulation*. - 2009. - Vol. 119, N 14. - P. 1899-1907.
23. *Schmeltz L.R., DeSantis A.J., Thiyagarajan V. et al.* Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy // *Diabetes Care*. - 2007. - Vol. 30, N 4. - P. 823-828.
24. *van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 345, N 19. - P. 1359-1367.
25. *Моругова Т.В., Шестакова М.В.* Индивидуальные и госпитальные глюкометры: баланс между несомненной пользой и безопасностью // *Consilium Medicum*. - 2014. - № 4. - С. 19-22.
26. *Donatelli F. et al.* Epidural anesthesia and analgesia decrease the postoperative incidence of insulin resistance in preoperative insulin-resistant subjects only // *Anesth. Analg.* - 2007. - Vol. 104. - P. 1587-1593.
27. *Рудное В.А.* Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях // *Consilium Medicum*. - 2006. - Т. 08, № 7. - С. 23.
28. *Hellinger W.C., Grant R.L., Hernke D.A.* Glucose meters and opportunities for in-hospital transmission of infection: quantitative assessment and management with and without patient assignment // *Am. J. Infect. Control*. - 2011. - Vol. 39. - P. 752-756.
29. *Nichols J.H.* Blood glucose testing in the hospital: error sources and risk management // *J. Diabetes Sci. Technol.* - 2011. - Vol. 5, N 1. - P. 173-177.
30. *Wilkerson K., Hodge E.M.* P9-081: Glucometer cleaning: a process improvement following a stste survey // *Am. J. Infect. Conrol*. - 2011. - Vol. 39, N 5. - P. E165.
31. *Kost G.J., Tran N.K., Louie R.F. et al.* Assessing the performance of handheld glucose testing for critical care // *Diabetes Technol. Ther.* - 2008. - Vol. 10, N 6. - P. 445-451.
32. *Аметова А.С., Черникова Н.А., Пьяных О.П., Ермакова Е.А.* Роль и место глюкокардиомониторирования в оценке кардиологических рисков у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения* / Под ред. А.С. Аметова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - С. 821-851.
33. *Аникин В.В., Савин В.В.* Особенности проявления аритмий при стенокардии, сочетающейся с сахарным диабетом II типа // *Кардиология*. - 1999. - № 12. - С. 24-28.
34. *Иванова Л.А.* Эффект влияния лечения различными сахароснижающими препаратами на летальность и смертность у больных с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2-го типа // Третий Российский диабетологический конгресс. Тез. докл. - М., 2004. - С. 175-176.

35. *Легкогонов А.В.* Результаты и перспективы изучения поздних потенциалов желудочков // Кардиология. - 1997. - № 10. - С. 57-66.
36. *Савельева И.В., Бакалов С.А., Голицын С.П.* Стратификация больных с желудочковыми аритмиями по группам риска внезапной смерти // Кардиология. - 1997. - № 8. - С. 82-95.
37. *Сулимов В.А., Калашников В.Ю.* Современные методы диагностики аритмий // Сердце. - 2002. - № 2. - С. 65-71.
38. *Чирейкин Л.В., Быстров Я.Б., Шубик Ю.В.* Поздние потенциалы желудочков в современной диагностике и прогнозе течения заболеваний сердца // Вестн. аритмологии. - 1999. - № 13. - С. 61-74.
39. *Cefalu W.T.* Glycemic targets and cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. - 2008 June 12. - Vol. 358. - P. 2633-2635.
40. *Goede P., Lund-Andersen H., Parving H.H. et al.* Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 358. - P. 580-589.
41. *Dupertuis Y.M. et al.* Assessment of ascorbic acid stability in different multilayered parenteral nutrition bags: Critical Influence of the Bag Wall Material // JPEN. - 2005. - Vol. 29, N 2. - P. 125.
42. *Dupertuis Y.M., Morch A. et al.* Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study // JPEN. - 2002. - Vol. 26. - P. 310.
43. *Ferreyra M.E. et al.* Lipid peroxidation in total parenteral nutrition bags // Nutr. Clin. Pract. - 2008 April/May. - Vol. 23, N 2. - P. 240 (78-671).
44. *Lerebours E. et al.* Utilisation de Clinic® en pathologie digestive // Nutr. Clin. Metab. - 1996. - Vol. 10, N 4. - Suppl. 1. - P. 25S-27S.
45. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. - 1993. - Vol. 329. - P. 977-986.
46. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. - 1998. - Vol. 352. - P. 837-853.
47. *Van den Berghe G.* How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? // J. Clin. Invest. - 2004. - Vol. 114. - P. 1187-1195.
48. *Umpierrez G.E., Kitabchi A.E.* ICU care for patients with diabetes // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. - 2004. - Vol. 11. - P. 75-81.
49. *McCowen K.C., Malhotra A., Bistrian B.R.* Stress-induced hyperglycemia // Crit. Care Clin. - 2001. - Vol. 17, N 1. - P. 107-124.
50. *Scherpereel P.A., Tavernier B.* Perioperative care of diabetic patients // Eur. J. Anaesthesiol. - 2001. - Vol. 18, N 5. - P. 277-294.
51. *Chan T.M.* The permissive effects of glucocorticoid on hepatic gluconeogenesis. Glucagon stimulation of glucose-suppressed gluconeogenesis and inhibition of 6-phosphofructo-1-kinase in hepatocytes from fasted rats // J. Biol. Chem. - 1984. - Vol. 259, N 12. - P. 7426-7432.
52. *McMahon M., Gerich J., Rizza R.* Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism // Diabetes Metab. Rev. - 1988. - Vol. 4, N 1. - P. 17-30.

53. *Esposito K., Nappo F., Marfella R. et al.* Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106, N 16. - P. 2067-2072.
54. *Stentz F.B., Umpierrez G.E., Cuervo R. et al.* Pro-inflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises // *Diabetes*. - 2004. - Vol. 53, N 8. - P. 2079-2086.
55. *Lang C.H., Dobrescu C., Bagby G.J.* Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output // *Endocrinology*. - 1992. - Vol. 130, N 1. - P. 43-52.
56. *Farrokhi F., Smiley D., Umpierrez G.E.* Glycemic control in non-diabetic critically patients // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2011. - Vol. 25. - P. 813-824.
57. *Fan J., Li Y.H., Wojnar M.M. et al.* Endotoxin-induced alterations in insulin-stimulated phosphorylation of insulin receptor, IRS-1, and MAP kinase in skeletal muscle // *Shock*. - 1996. - Vol. 6, N 3. - P. 164-170.
58. *DelAguiila L.F., Claffey K.P., Kirwan J.P.* TNF-alpha impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C2C12 muscle cells // *Am. J. Physiol.* - 1999. - Vol. 276, N 5. - Pt 1. - P. E849-E855.
59. *Robertson R.P.* Islet transplantation as a treatment for diabetes - a work in progress // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 350, N 7. - P. 694-705.
60. *Clarke R.S., Bali I.M., Issac M. et al.* Plasma cortisol and blood sugar following minor surgery under intravenous anaesthetics // *Anaesthesia*. - 1974. - Vol. 29, N 5. - P. 545-550.
61. *Press M.* Growth hormone and metabolism // *Diabetes Metab. Rev.* - 1988. - Vol. 4, N 4. - P. 391-414.
62. *Oswald G.A., Smith C.C., Betteridge D.J. et al.* Determinants and importance of stress hyperglycemia in non-diabetic patients with myocardial infarction // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. - 1986. - Vol. 293, N 6552. - P. 917-922.
63. *Norhammar A.M., Ryden L., Malmberg K.* Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients // *Diabetes Care*. - 1999. - Vol. 22, N 11. - P. 1827-1831.
64. *Trence D.L., Kelly J.L., Hirsch I.B.* The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2003. - Vol. 88, N 6. - P. 2430-2437.
65. *Steinberg H.O., Tarshoby M., Monestel R. et al.* Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilatation // *J. Clin. Invest.* - 1997. - Vol. 100, N 5. - P. 1230-1239.
66. *Oliver M.F., Opie L.H.* Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias // *Lancet*. - 1994. - Vol. 343, N 8890. - P. 155-158.
67. *Roden M., Price T.B., Perseghin G. et al.* Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans // *J. Clin. Invest.* - 1996. - Vol. 97, N 12. - P. 2859-2865.
68. *Robinson L.E., van Soeren M.H.* Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control // *AACN Clin. Issues*. - 2004. - Vol. 15, N 1. - P. 45-62.
69. *Ceriello A., Quagliaro L., D'Amico M. et al.* Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat // *Diabetes*. - 2002. - Vol. 51, N 4. - P. 1076-1082.

70. Title L.M., Cummings P.M., Giddens K. et al. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilatation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 36. - P. 2185-2191.
71. Gresele P., Guglielmini G., De Angelis M. et al. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - Vol. 41, N 6. - P. 1013-1020.
72. Pandolfi A., Giaccari A., Cilli C. et al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat // *Acta Diabetol.* - 2001. - Vol. 38, N 2. - P. 71-76.
73. Weekers F., Guilietti A.P., Michalaki M. et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness // *Endocrinology.* - 2003. - Vol. 144, N 12. - P. 5329-5338.
74. Delamaire M., Maugendre D., Moreno M. et al. Impaired leucocyte function in diabetic patients // *Diabet. Med.* - 1997. - Vol. 14, N 1. - P. 29-34.
75. Smooke S., Fonarow G.C. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure // *Am. Heart J.* - 2005. - Vol. 149. - P. 168-174.
76. Malmberg K., Ryden L., Efendic S. et al. on behalf of the DIGAMI I study group. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effect on mortality at 1 year // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - Vol. 26. - P. 57-65.
77. The CREATE-ECLA trial group. Effect of glucose-insulin - potassium infusion on mortality in patients acute ST-segment elevation myocardial infarction: The CREATE-ECLA randomized controlled trial // *JAMA.* - 2005. - Vol. 293. -P. 437-446.
78. Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al., for the DIGAMI 2. Investigator Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2 study): Effects on mortality and morbidity // *Eur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 650-661.
79. Sarah E., Siegelaar S.E., Kerr L. et al. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction // *Diabetes Care.* - 2011. - Vol. 34. - P. 855-857.

Дополнительные иллюстрации

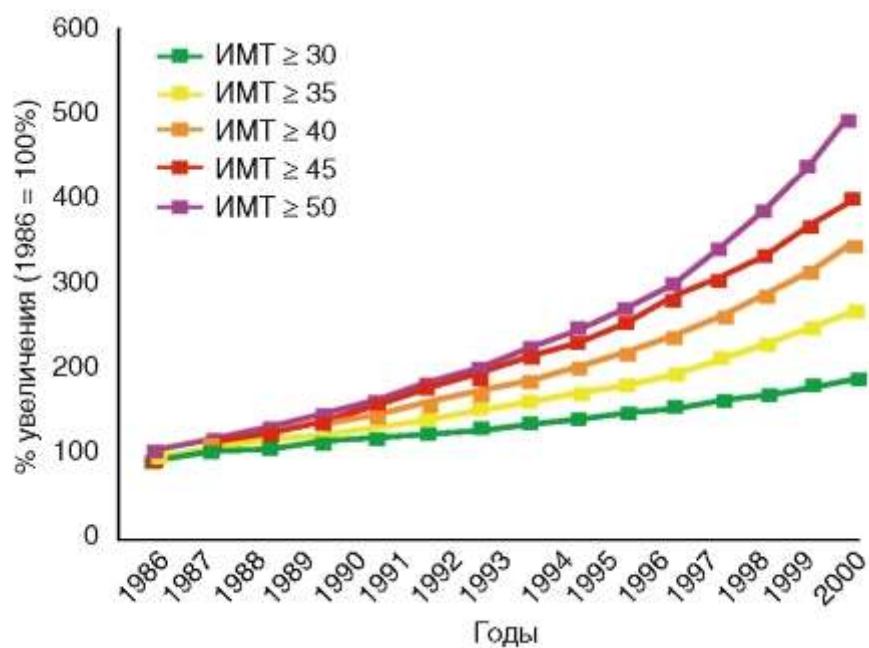


Рис. 1.1. Рост морбидного ожирения в США (1986-2000) [4]

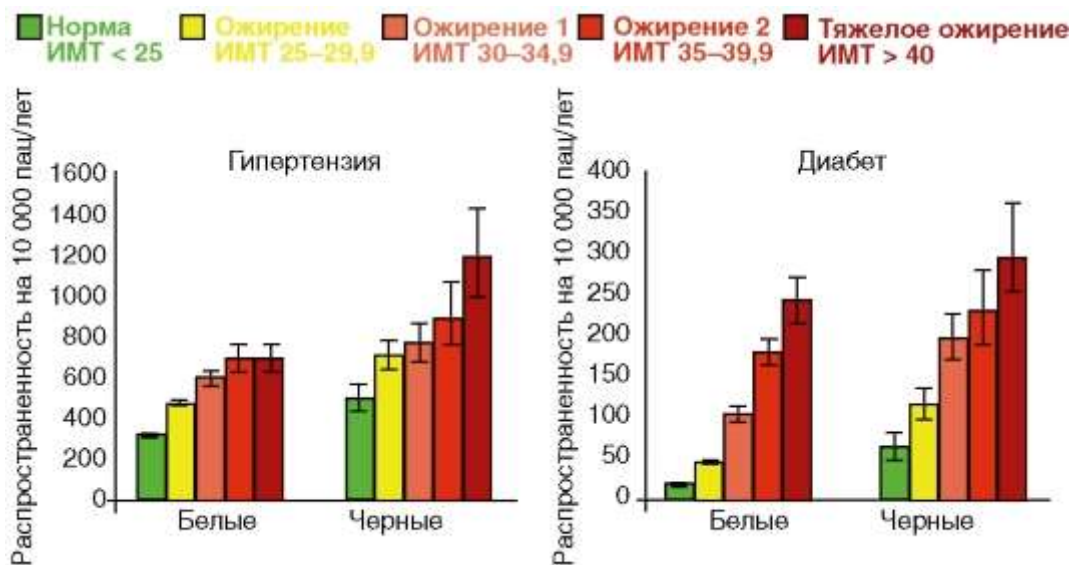


Рис. 1.2. Частота диабета и гипертензии в зависимости от расы и индекса массы тела

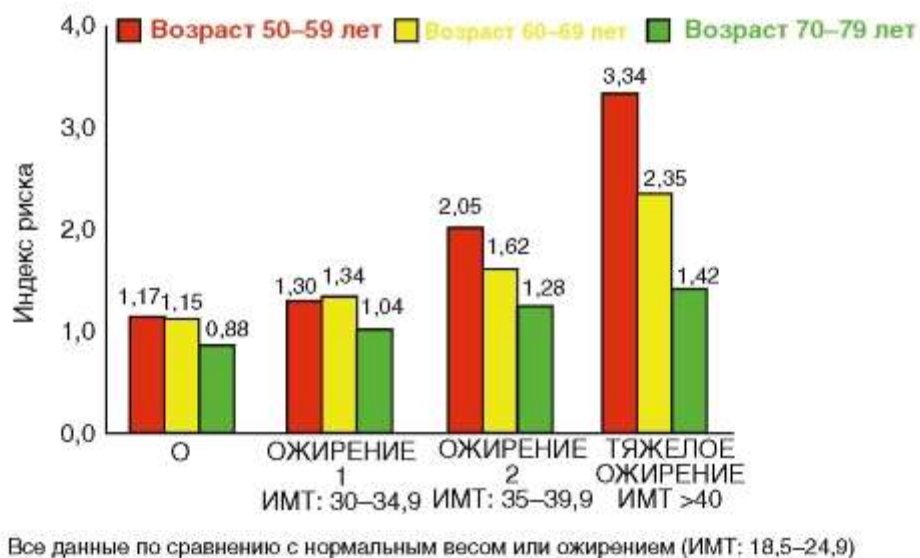


Рис. 1.3. Смертность у белых женщин в зависимости от возраста и веса

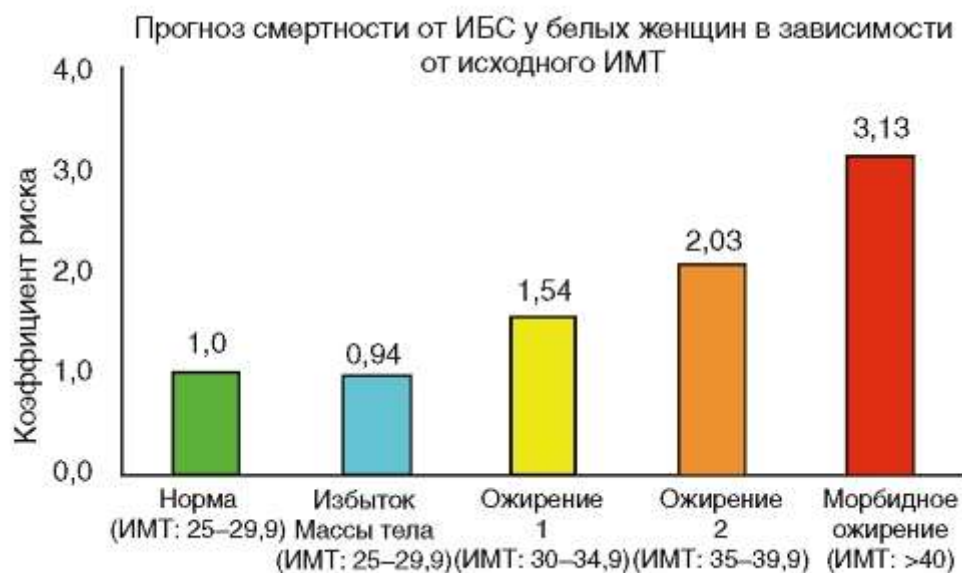


Рис. 1.4. Смертность и сердечно-сосудистые исходы у женщин с морбидным ожирением

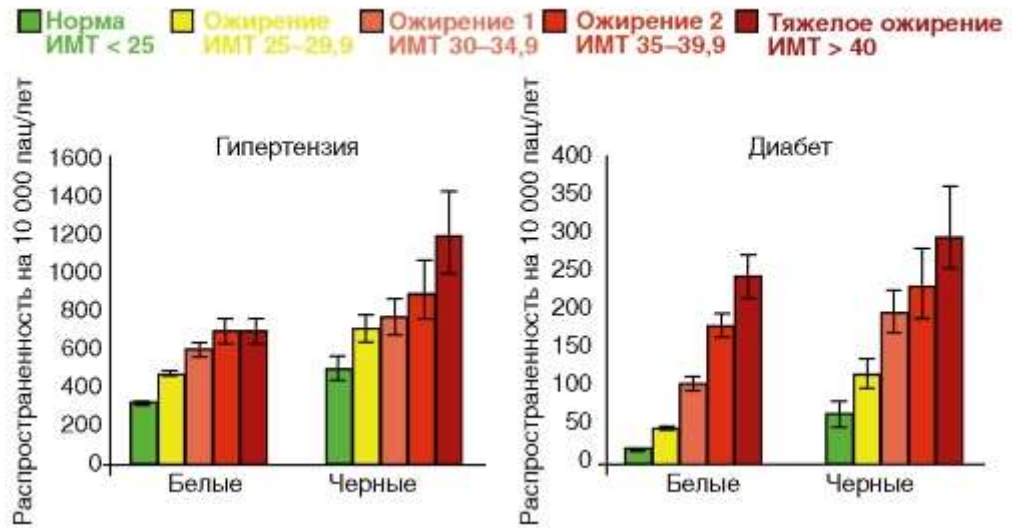


Рис. 1.5. Распределение жира в организме метаболически здоровых и метаболически подверженных риску лиц, страдающих ожирением

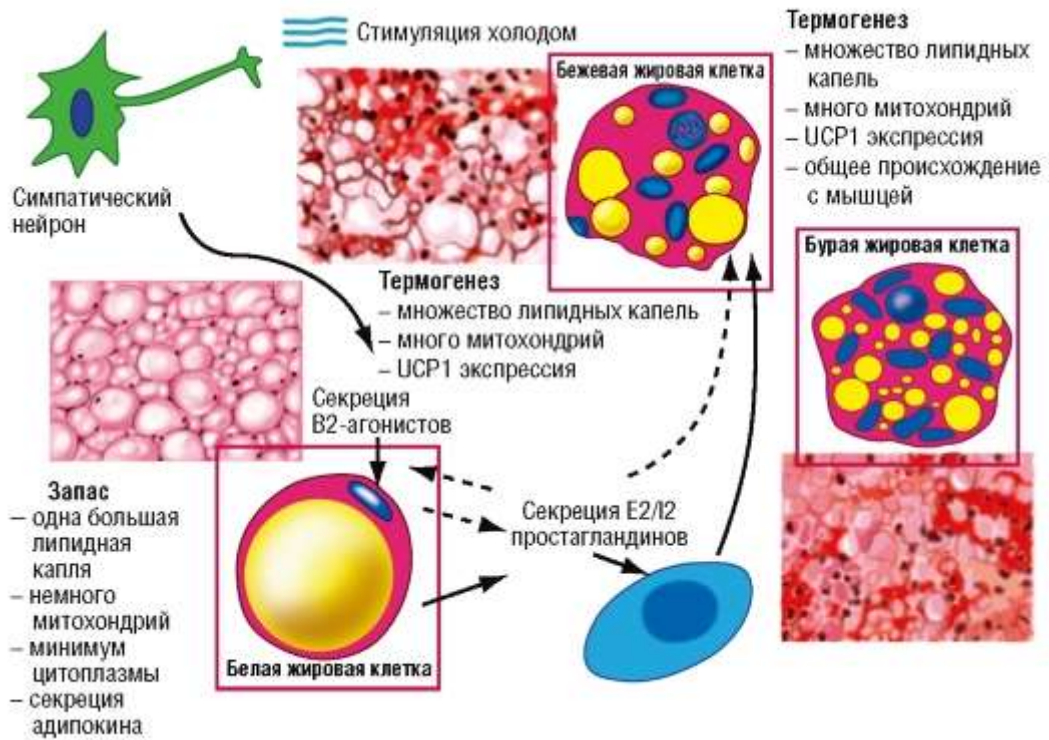


Рис. 1.6. Три типа адипоцитов млекопитающих

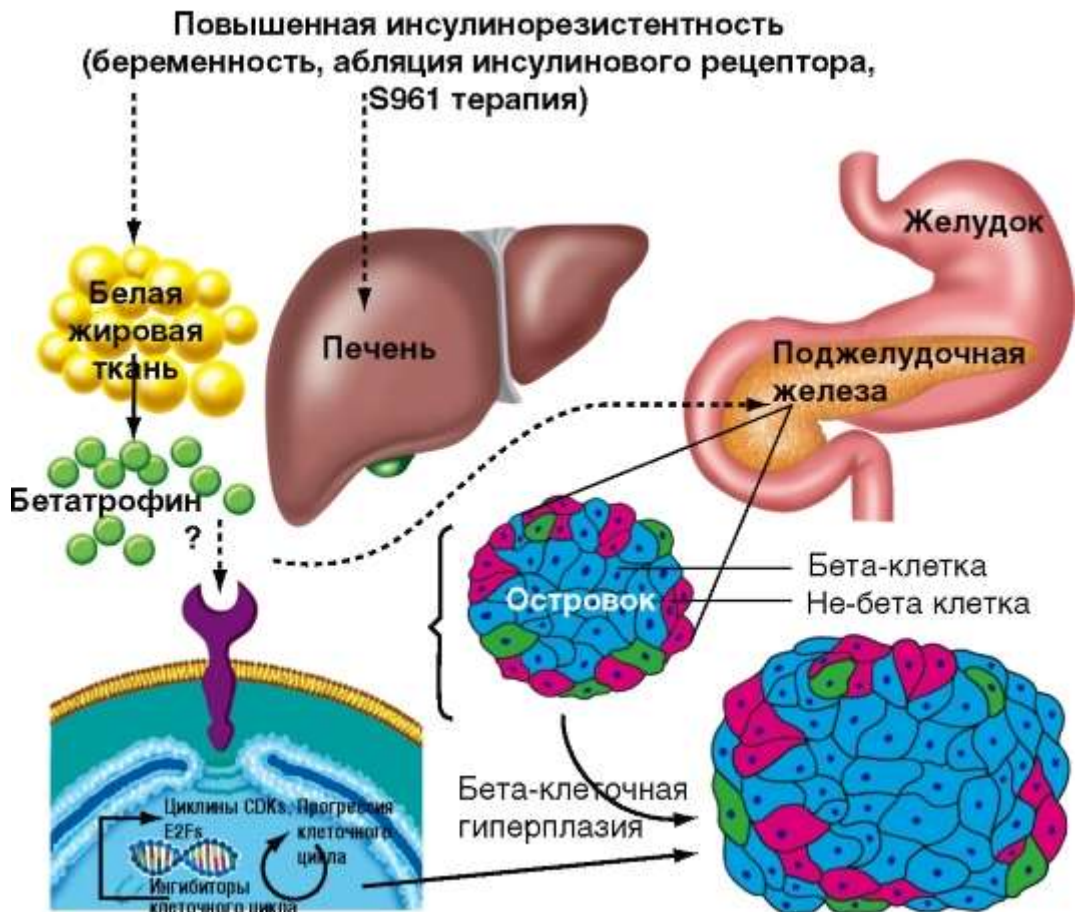


Рис. 1.7. Роль бетатрофина в увеличении массы β -клеток



Рис. 1.11. Действие адипонектина. Chandran M. et al., 2003

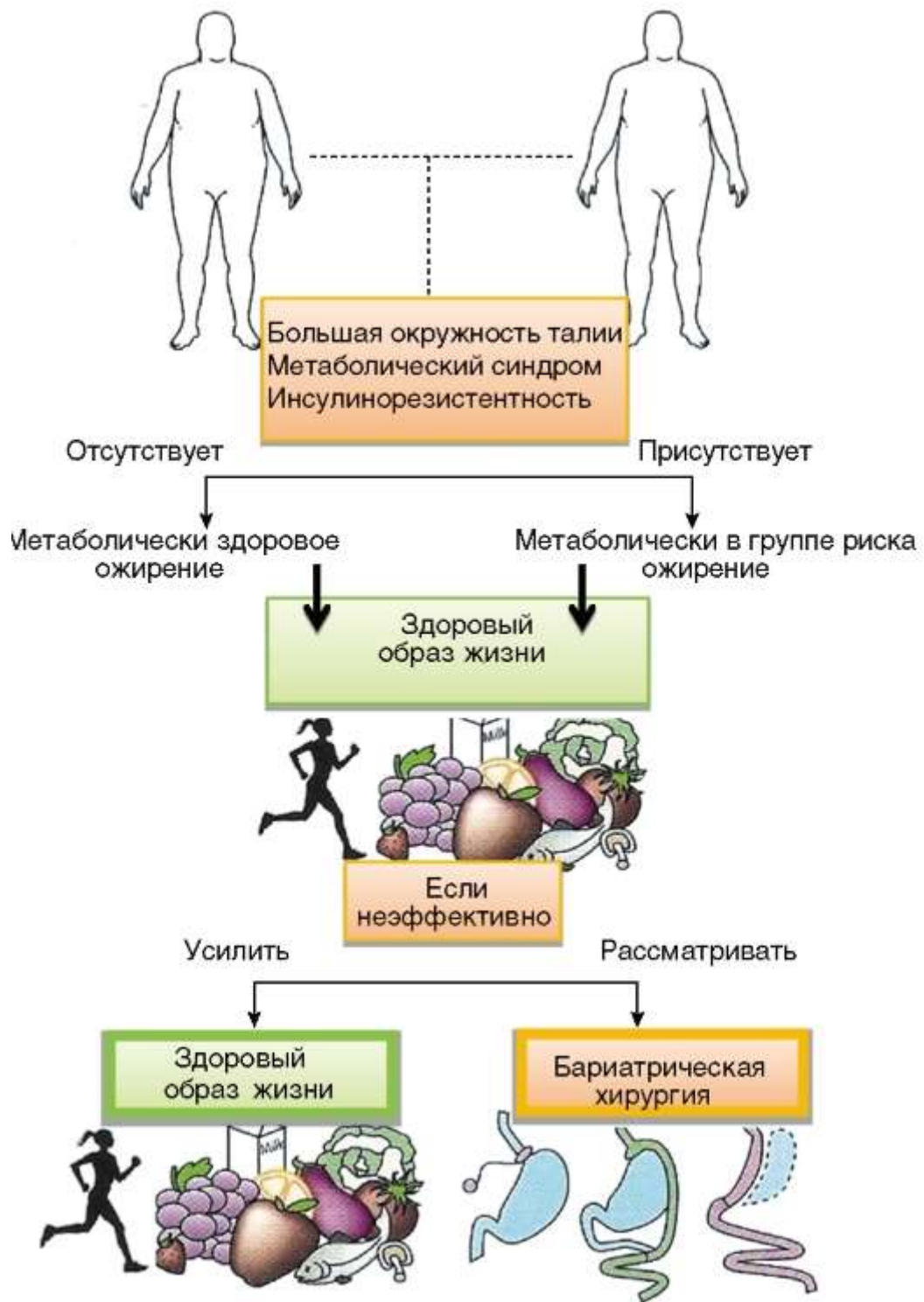


Рис. 1.20. Потенциальные стратегии для выявления и лечения метаболически здоровых и лиц, страдающих ожирением, метаболически группы риска [73]

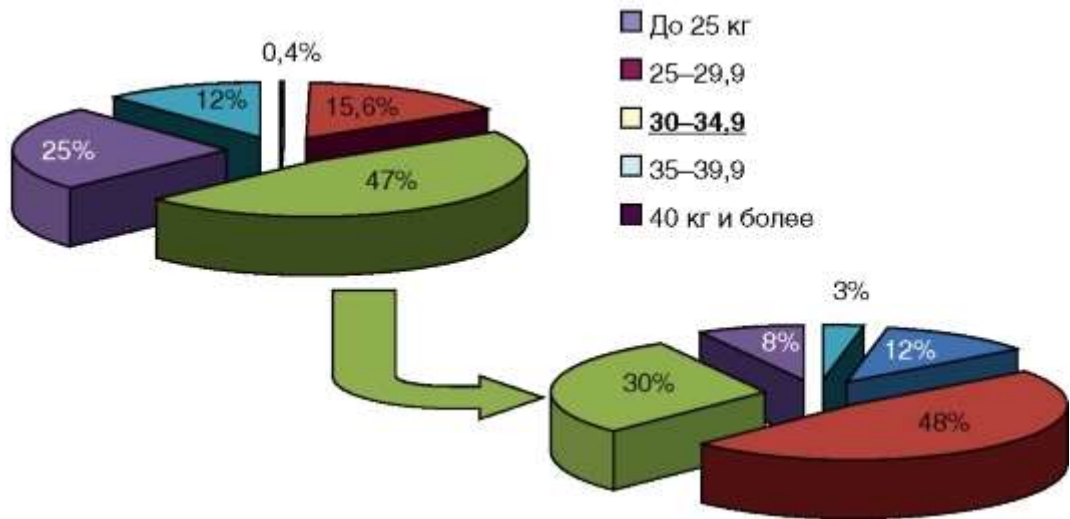


Рис. 1.21. Структура распределения индекса массы тела среди пациентов до лечения и после 6 мес терапии

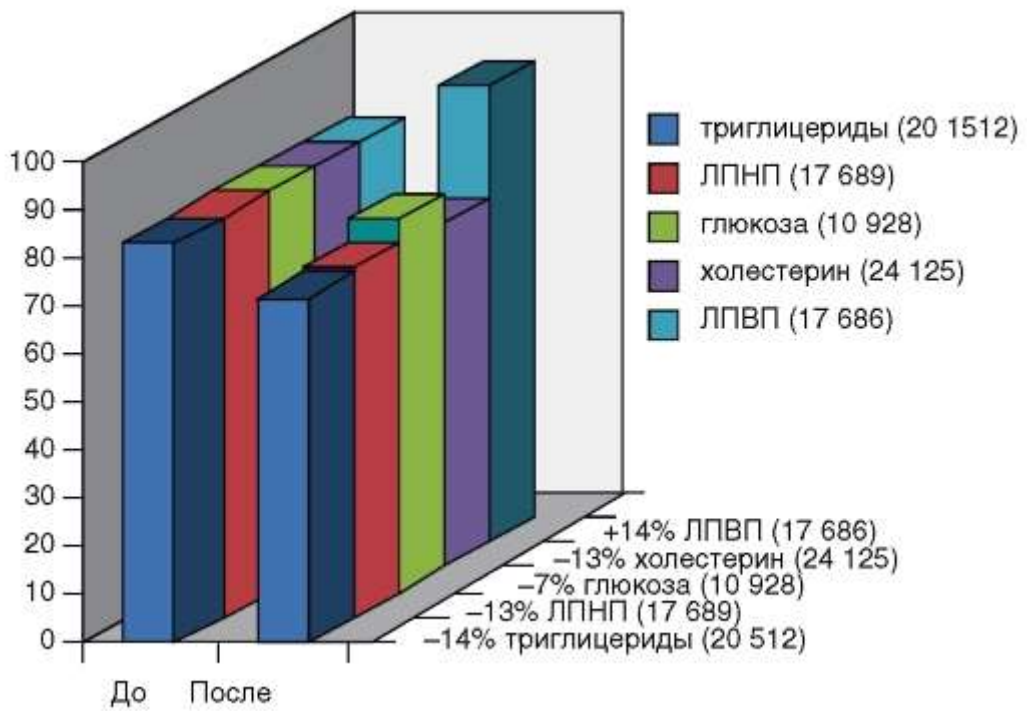


Рис. 1.22. Оценка влияния на лабораторные показатели

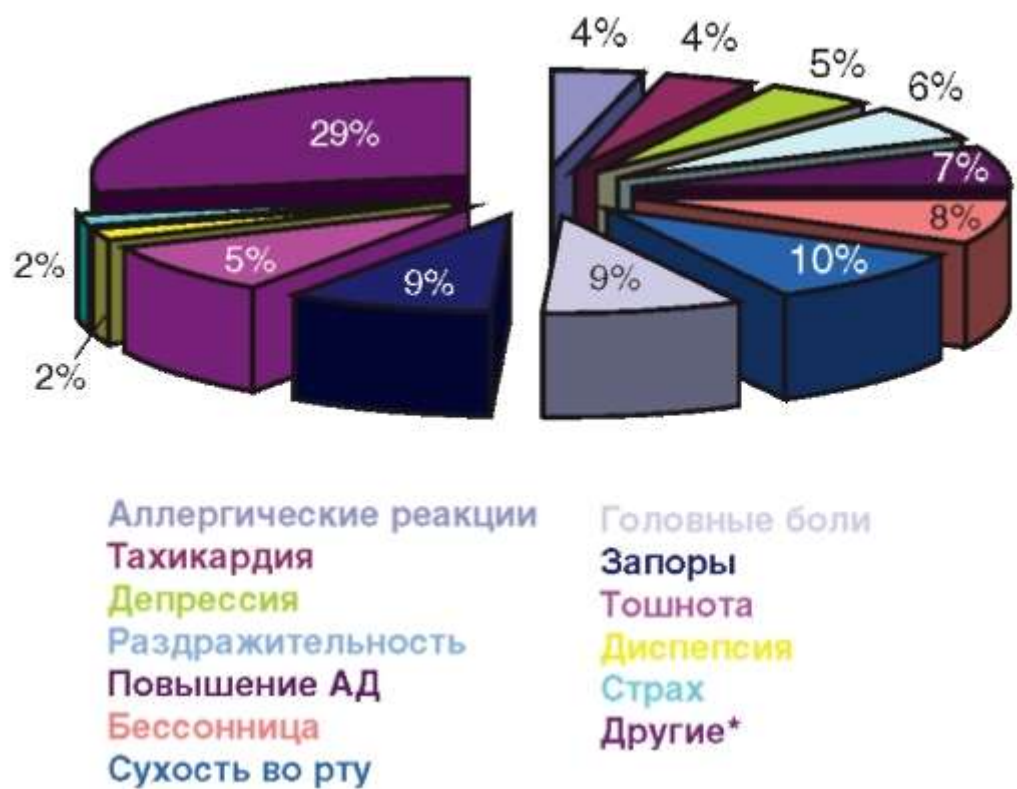


Рис. 1.23. Оценка влияния на лабораторные показатели



Рис. 2.1. Процесс «коричневения жировой ткани»

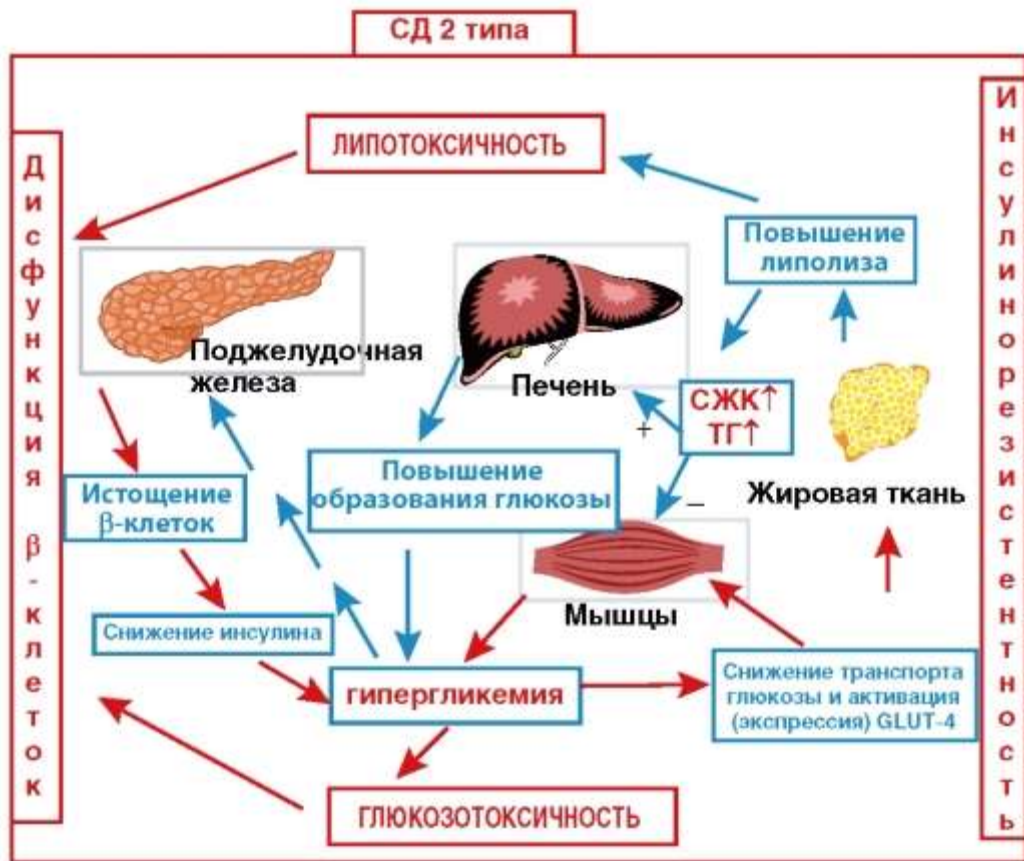


Рис. 2.3. Схематичное изображение процессов, лежащих в основе патогенеза сахарного диабета 2-го типа

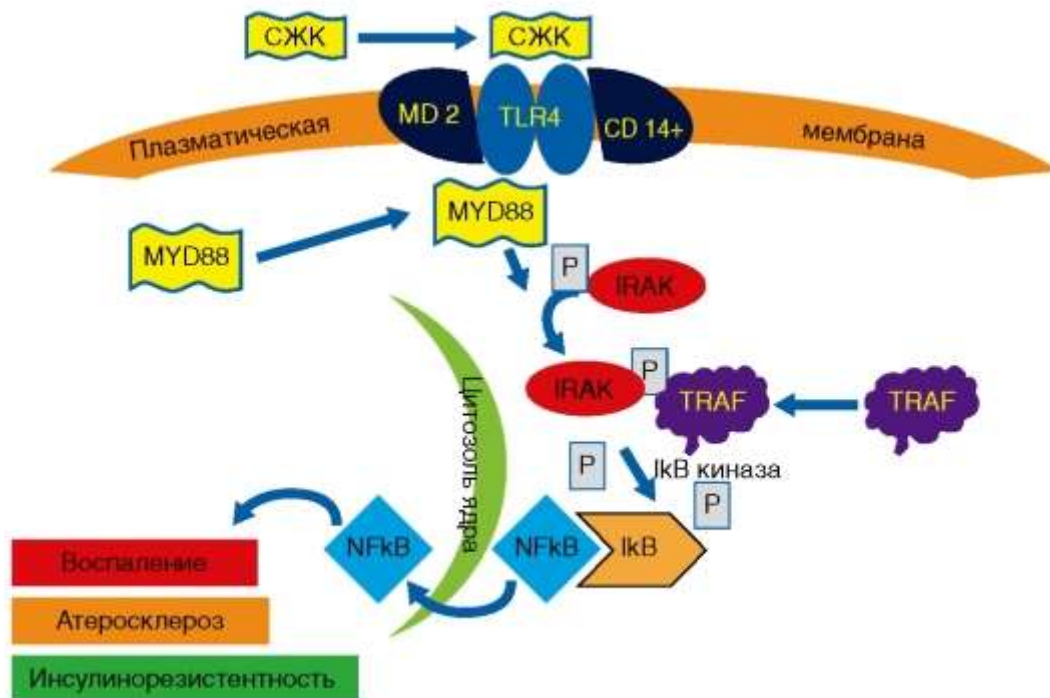


Рис. 2.4. Активация пути NfκB свободных жирных кислот, как одного из важнейших негативных механизмов

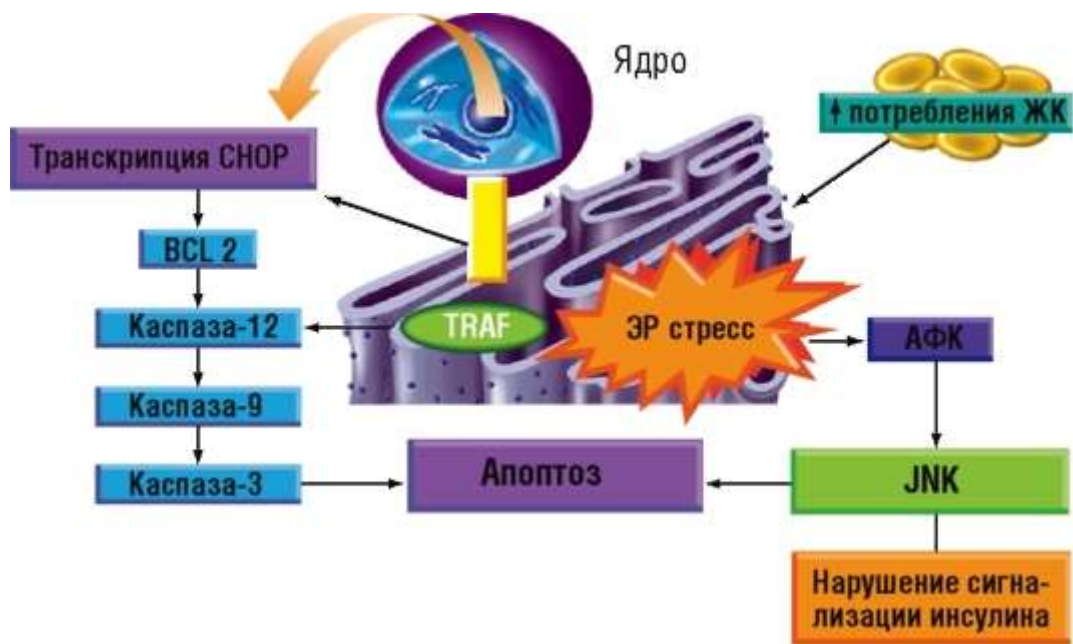


Рис. 2.5. Теория активации оксидативного стресса в эндоплазматическом ретикулуме

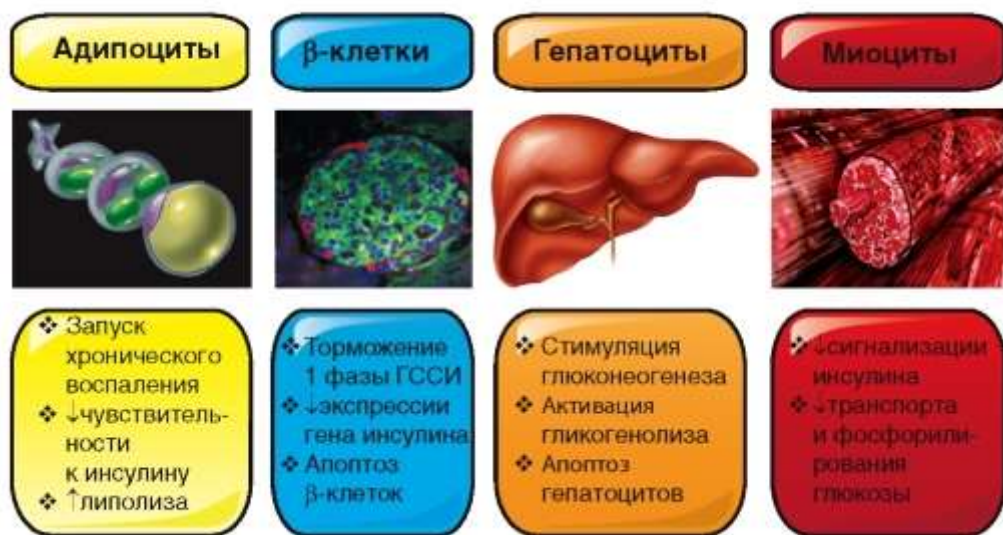


Рис. 2.6. Влияние свободных жирных кислот на ткани

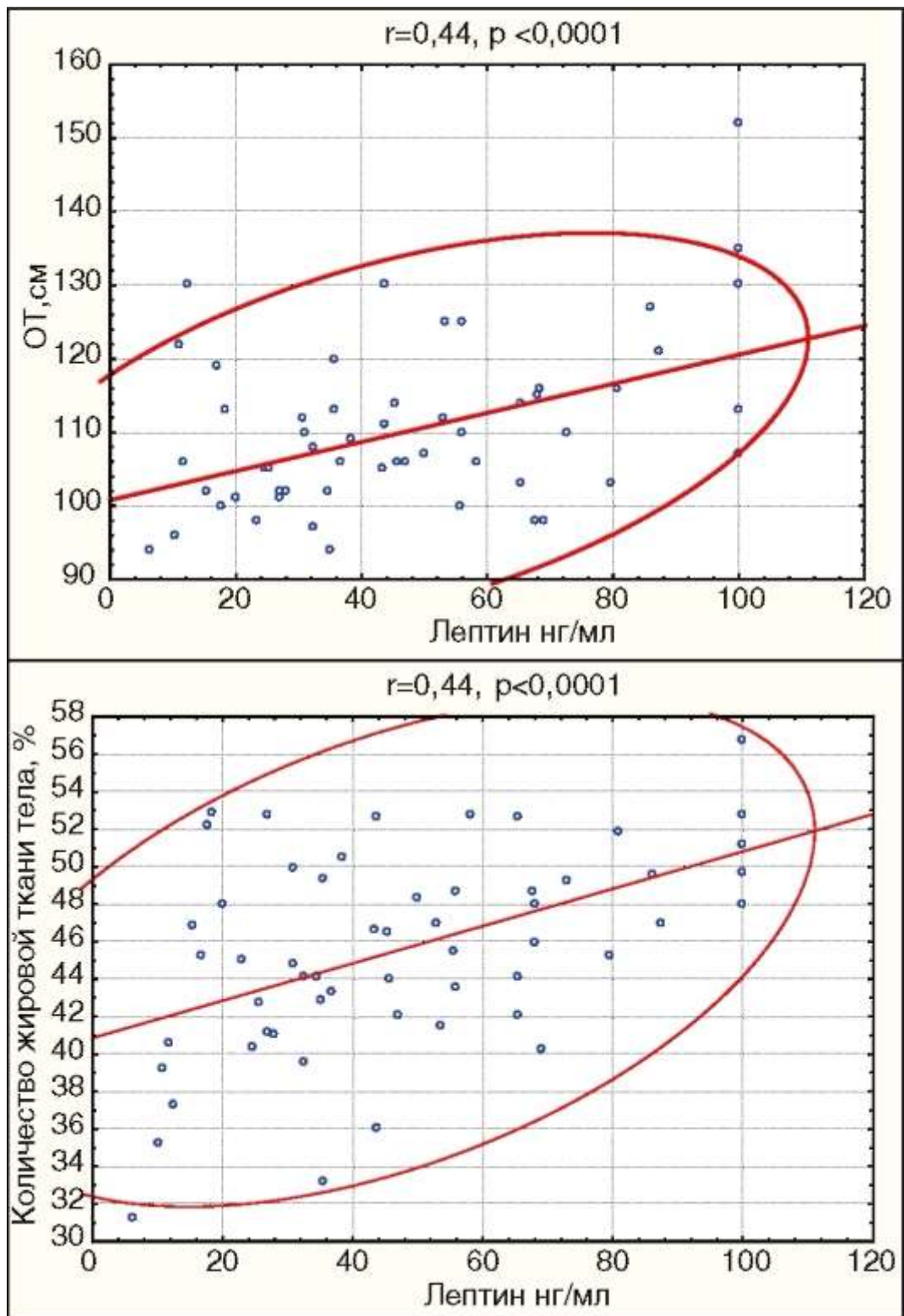


Рис. 2.10. Взаимосвязь уровня лептина между значением окружности талии и количеством жировой ткани тела у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением

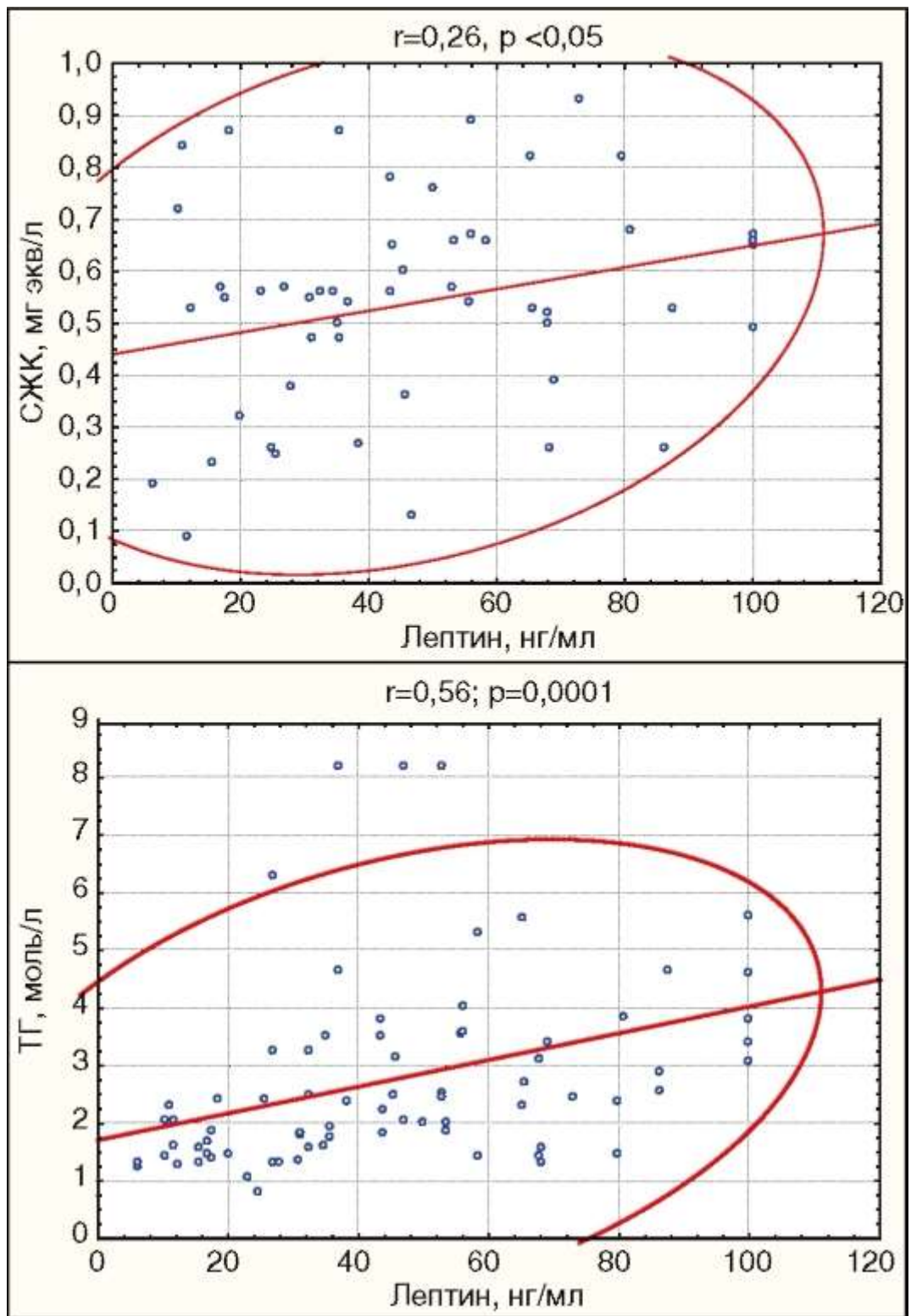


Рис. 2.11. Взаимосвязь содержания лептина с свободными жирными кислотами и триглицеридами в крови у больных сахарным диабетом 2-го типа и ожирением

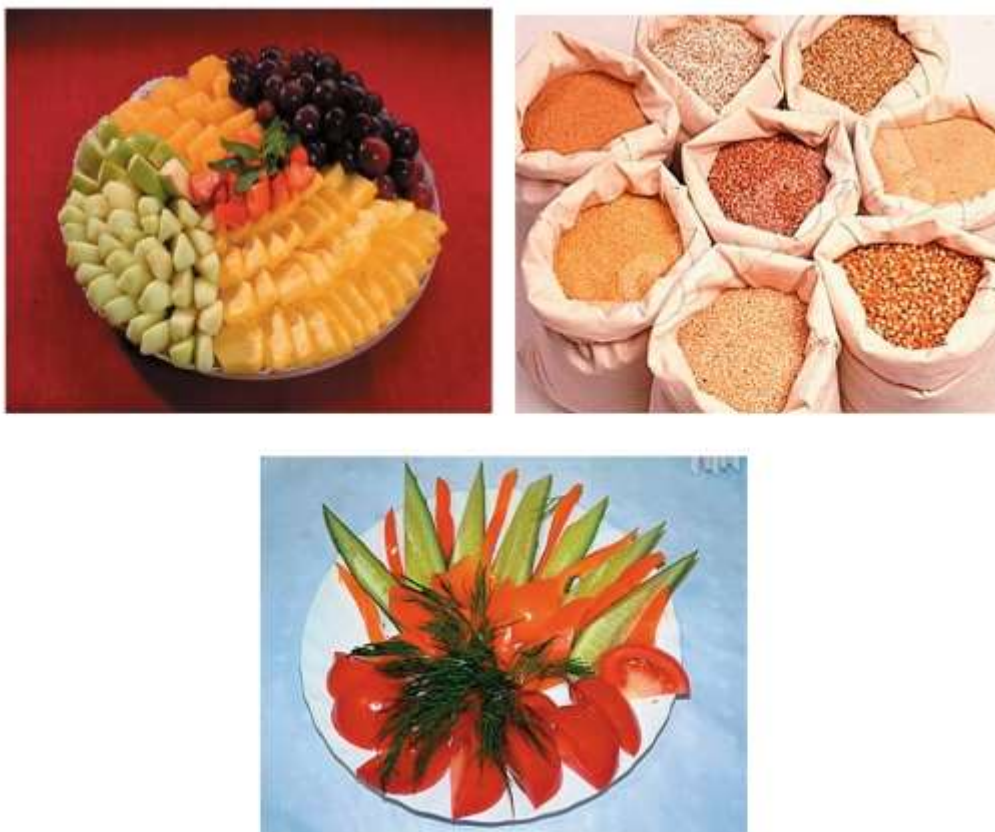


Рис. 4.3. Источники углеводов в диете больных СД 2 типа



Рис. 4.4. Факторы, влияющие на гликемический индекс углеводсодержащего продукта



Рис. 4.5. Источники фосфолипидов



Рис. 4.6. Источники белка в диете больных СД 2 типа

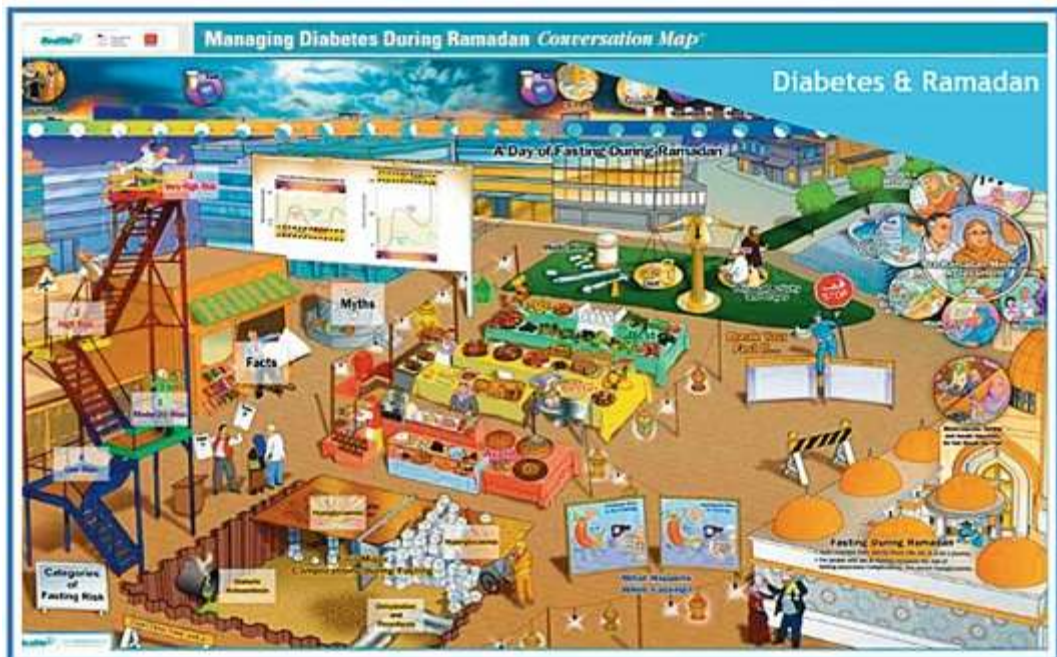


Рис. 5.4. Интерактивная карта «Диабет и Рамадан» (фирма Ely Lilly)



Рис. 6.13. Механизмы действия бариатрических операций при сахарном диабете 2-го типа



Рис. 7.1. Модель терапевтического обучения



Рис. 7.2. Принцип работы дистанционных форм обучения: а - интернет-обучение, б - обучение при помощи телекоммуникационных систем



Рис. 7.3. Фрагмент интерактивной карты «Как развивается сахарный диабет» для обучения сахарным диабетом 2-го типа

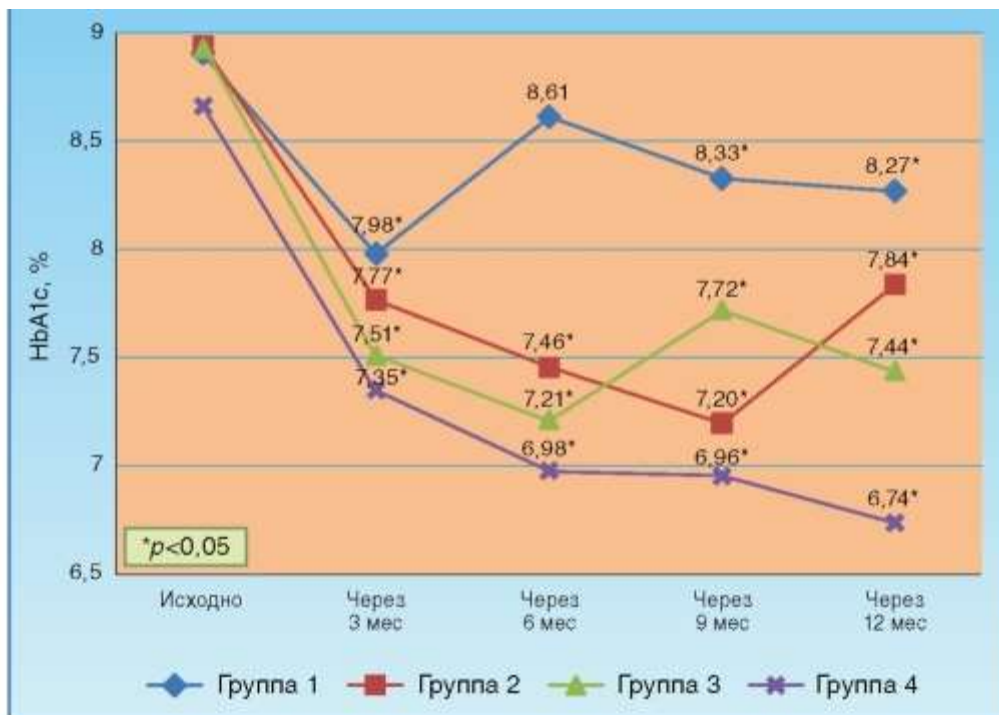


Рис. 7.4. Динамика уровня гликированного гемоглобина за 12 мес в исследуемых группах



Рис. 7.8. Длина и кратность использования инсулиновых игл

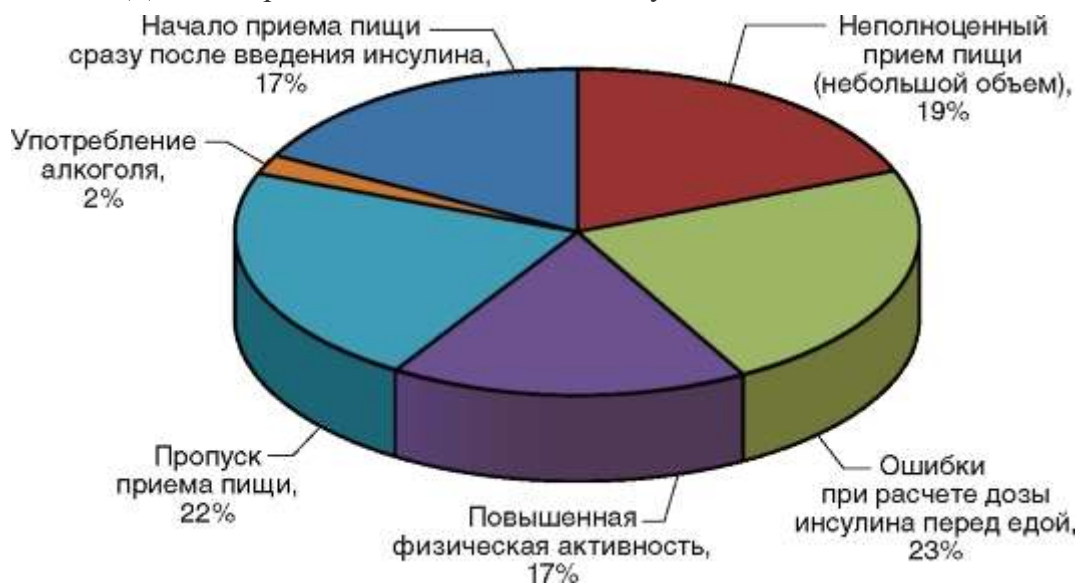


Рис. 7.9. Основные причины гипогликемий при исходном обследовании

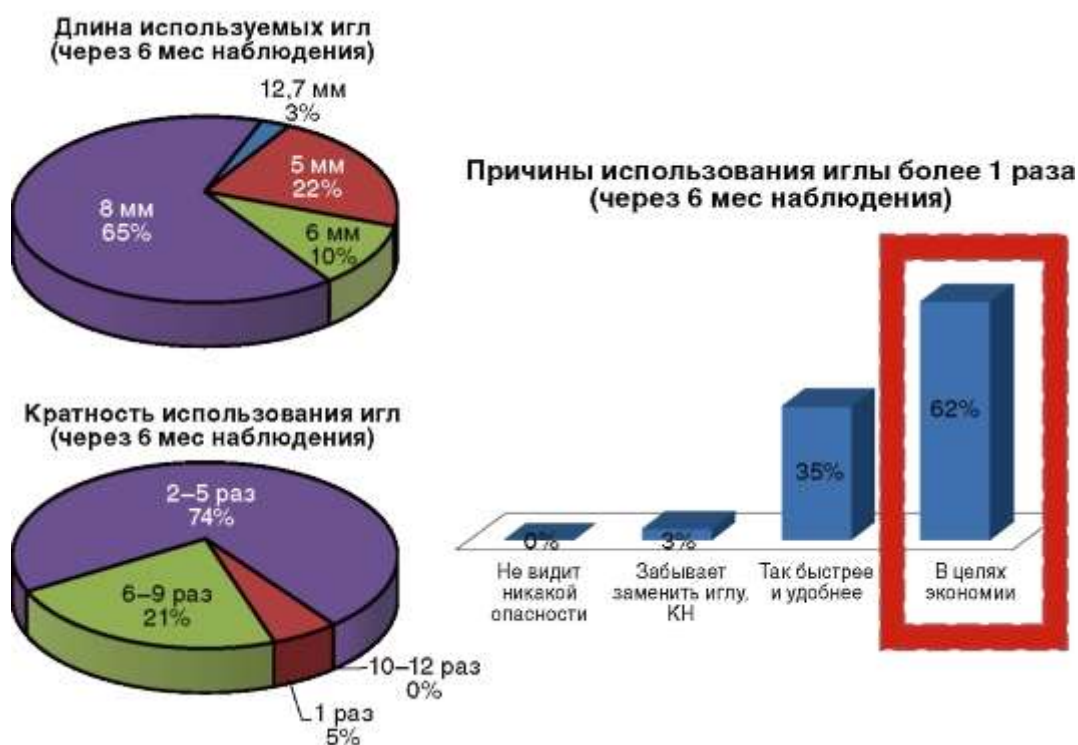


Рис. 7.10. Длина и кратность использования инсулиновых игл через 6 мес наблюдения



Рис. 7.11. Причины, приводящие к гипогликемиям через 6 мес наблюдения

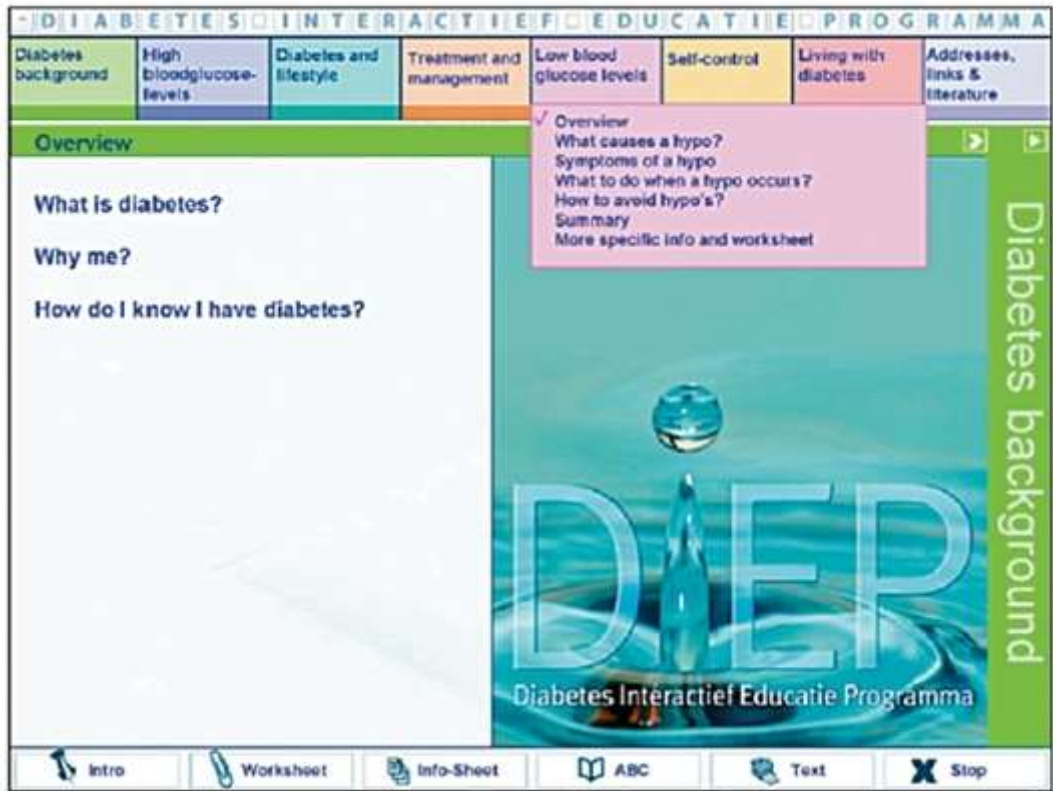


Рис. 7.12. Виртуальная школа сахарного диабета