



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»

Прорыв в консервативной терапии ожирения

А.М. Мкртумян

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Россия входит в число стран с высокой распространенностью ожирения. Это заболевание считается самым мощным модифицируемым фактором риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Арсенал фармацевтических средств для лечения ожирения весьма ограничен. Среди представленных на рынке препаратов наиболее благоприятный профиль безопасности имеют средства периферического действия, а наиболее высокую эффективность – препараты, ограничивающие всасывание пищевого жира. Недавно на российском рынке появилось высокоэффективное средство для снижения веса XL-S MEDICAL на основе литрамина IQP G-002AS. Формула литрамина характеризуется тройным действием: блокирует усвоение 27% жира, снижает чувство голода и улучшает пищеварение. XL-S MEDICAL обладает высокой эффективностью в отношении уменьшения массы тела у лиц с ожирением и благоприятным профилем безопасности, что подтверждено результатами клинических исследований.

Ключевые слова: избыточный вес, ожирение, литрамин

Со второй половины XX века во всем мире наблюдается неуклонный рост распространенности ожирения. Прежде всего это связано с увеличением количества потребляемой пищи (рис. 1). Статистика неутешительная: 20–25% населения планеты страдают ожирением, а 30–50% имеют избыточную массу тела. В США избыточный вес имеет 61% населения, в Великобритании – 51%, в Германии – 50%, в России – 54%.

Ожирение признано самым мощным модифицируемым фактором риска для таких заболеваний, как сахарный диабет (СД) 2 типа, ишемическая болезнь сердца

(ИБС), онкологические заболевания. У 44% больных СД, 23% лиц с ИБС, а также от 7 до 41% больных с раком толстого кишечника и раком молочной железы отмечаются ожирение и избыточный вес [1]. К сожалению, не только пациенты, но и некоторые врачи не считают ожирение серьезным заболеванием. Кроме того, часто недооценивается отрицательное влияние ожирения на общее состояние здоровья, особенно на сердечно-сосудистую систему [2]. Ранее была показана взаимосвязь между ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями [3–5]. Распространенность артериальной гипертензии среди боль-

ных ожирением составляет 41,9 и 37,8% для мужчин и женщин соответственно [6]. В возрасте старше 18 лет повышение массы тела на 1,0 кг увеличивает риск развития артериальной гипертензии на 5%, а прибавка 8,0–10,9 кг увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 1,6 раза. У лиц среднего возраста с избыточной массой тела вероятность развития артериальной гипертензии на 50% выше, чем у тех, кто не страдает ожирением [7]. С одной стороны, ожирение усугубляет артериальную гипертензию, с другой – непосредственно вызывает нарушение сократимости миокарда. Особенно неблагоприятным считают абдоминально-висцеральное ожирение, которое часто наблюдается и при относительно невысоких значениях индекса массы тела (ИМТ) [8]. Избыточная масса тела у пациента с артериальной гипертензией ускоряет развитие гипертрофии миокарда левого желудочка – фактора повышенного риска внезапной смерти. У лиц с ожирением, как правило, присутствует атерогенная дислипидемия, характеризующаяся повышением концентрации триглицеридов и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [9].

У лиц в возрасте 50–62 лет прибавка массы тела всего на 0,4 кг повышает риск смерти на 2%. Исследования, проведенные в США, показали, что ежегодно ожирение становится причиной смерти примерно в 300 000 случаев. Таким



образом, ожирение, которое занимает пятое место в мире среди рисков смерти, определяется как избыточное накопление жира, связанное с хроническими заболеваниями и сокращающее ожидаемую продолжительность жизни [1].

До настоящего времени не выделен ген ожирения, однако развитие ожирения, без сомнения, обусловлено взаимодействием предрасполагающих генов и внешних факторов. В целом гены-кандидаты ожирения те же, что и для СД 2 типа [2]. За последние десятилетия были предприняты колоссальные усилия, направленные на то, чтобы установить роль мутаций генов, например рецептора лептина или рецептора альфа-меланоцитостимулирующего гормона (альфа-МСГ), в развитии ожирения и СД 2 типа. Сегодня активно изучаются последствия генных мутаций. Уже известны некоторые из них, способствующие накоплению избыточного жира. Под влиянием мутаций генов повышается активность ферментов липогенеза, снижается активность ферментов липолиза, увеличивается количество адипоцитов и происходит их ускоренная дифференцировка из фибробластов. Наряду с этим повышается образование жира из глюкозы при дефекте разделяющего протеина-2, снижается образование в адипоцитах белка лептина (фактора, тормозящего центр голода в гипоталамусе), развивается дефект рецепторов лептина в гипоталамусе, нарушается обмен моноаминов, отвечающих за пищевое поведение, – норадреналина, дофамина, серотонина, нарушается обмен пептидов – опиоидов, соматолиберина и кортиколиберина.

Несмотря на то что такие мутации причинно связаны с развитием некоторых фенотипов морбидного ожирения, ими нельзя объяснить подавляющее большинство случаев накопления избыточной массы тела, а также развития ожирения и СД 2 типа у пациентов. В этиологии ожирения рассматривается даже роль некоторых вирусов. Так, заражение человека

аденовирусом-36 (Ad-36), возбудителем респираторных и глазных заболеваний, преобразует зрелые стволовые клетки жировой ткани в жировые клетки.

С каждым годом все большую актуальность приобретает роль средовых факторов в патогенезе избыточной массы тела. В последнее время предложены новые гипотезы, описывающие влияние средовых факторов в патогенезе указанных расстройств. Молекулярные механизмы, ответственные за рост заболеваемости ожирением во всем мире, могут быть связаны с потреблением пищи с высоким содержанием жира, которая к тому же является высококалорийной (таблица).

Прямое следствие употребления пищи с высоким содержанием жира – модификация кишечной микрофлоры [10–12], приводящая к дисбалансу между грамотрицательными и грамположительными бактериями в пользу увеличения доли первых. Грамотрицательные бактерии вырабатывают липополисахариды (ЛПС) – сильнейшие провоспалительные медиаторы. ЛПС естественным образом абсорбируются из кишечника, что приводит к увеличению их концентрации в крови у лиц, потребляющих пищу, богатую жирами [12]. Эти бактериальные метаболиты могут индуцировать воспаление в жировой ткани, печени и мышцах. В этом механизме также задействованы клетки врожденной иммунной системы, экспрессирующие рецептор ЛПС CD14. В подтверждение этой гипотезы было показано, что мыши с мутациями гена рецептора CD14 защищены от развития СД и ожи-

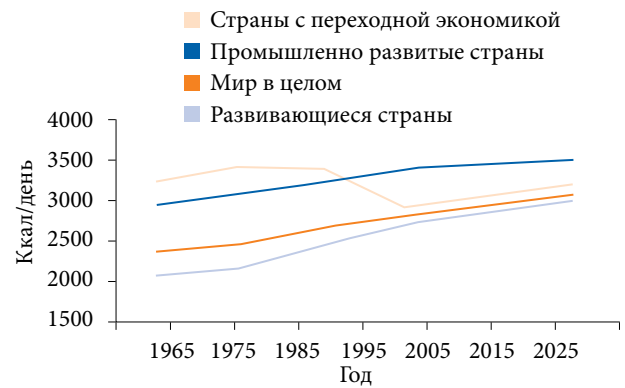


Рис. 1. Рост потребления пищи в мире

рения, индуцированных диетой с высоким содержанием жира. Высвобождаемые цитокины нарушают действие инсулина и способствуют накоплению жировой ткани [13]. Установлено, что длительное применение антибиотиков в целях устранения большей части кишечной микрофлоры позволяет предотвратить или ослабить воспалительный процесс и соответственно развитие ожирения и СД 2 типа [11].

Очевидно, что при любом подходе к терапии ожирения необходимо придерживаться низкокалорийного, сбалансированного питания. При сбалансированном питании доля белков в суточном рационе человека должна составлять 15%, жиров – 30%, углеводов – 55%. Высокое содержание жиров в пище способствует прибавке массы тела, поскольку энергетическая ценность жира в 2 раза превосходит таковую белков и углеводов [2]. Люди склонны к переяданию жирной пищи, поскольку жиры в отличие от углеводов и белков обладают низкой способностью подавлять аппетит. Достаточно

Таблица. Сравнительные характеристики белков, жиров и углеводов и их роли в развитии ожирения

Характеристика	Белки	Углеводы	Жиры
Количество энергии в 1 грамме, ккал	4	4	9
Способность вызывать насыщение	Высокая	Умеренная	Низкая
Способность подавлять аппетит	Высокая	Высокая	Низкая
Способность запасаться	Низкая	Низкая	Высокая
Наличие путей перехода излишка в альтернативное состояние	Да	Да	Нет
Способность к самоокислению	Хорошая	Хорошая	Плохая



снизить массу тела на 5–10% от исходной величины, чтобы уменьшить риск сердечно-сосудистых заболеваний, нормализовать или снизить артериальное давление при артериальной гипертензии, снизить уровень глюкозы крови при наличии СД, уменьшить опасность остановки дыхания во сне, нормализовать показатели жиров крови, уменьшить симптомы поражения суставов, снизить смертность на 20%, нормализовать функциональное состояние женских половых органов и повысить половую потенцию у мужчин [2]. Рекомендации по изменению образа жизни должны включать индивидуальный расчет диеты, исключение курения, ограничение потребления алкоголя, увеличение физической нагрузки, учитывать культурные и национальные устои. В любом случае диета должна быть физиологической, но низкокалорийной. Для снижения веса на 0,5–1 кг в неделю питание должно быть с дефицитом калорийности рациона на 500–1000 ккал (в среднем 600 ккал) в сутки. Это позволяет за 3–12 месяцев уменьшить общую массу тела в среднем на 8%. Фармакотерапия ожирения используется в комплексе с немедикаментозным лечением. В настоящее время арсенал фармацевтических средств для лечения ожирения достаточно многочисленный и включает препараты периферического и центрального действия. Препараты периферического действия в силу высокого профиля безопасности привлекают все большее внимание. Подчеркнем, что высокой эффективностью в отношении снижения веса характеризуются средства, ограничивающие всасывание пищевого жира. Ограничение всасывания углеводов с помощью угнетения альфа-глюкозидазы акарбозой не дало ожидаемых результатов в отношении снижения веса. Таким образом, применение средств, снижающих усвоение в кишечнике содержащихся в пище жиров, остается эффективным подходом к регулированию массы тела. Однако выбор препаратов, снижаю-

щих всасывание пищевых жиров, весьма ограничен. Фармакотерапия, основанная на ингибировании желудочно-кишечной липазы, связана с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такими как недержание кала, метеоризм с выделениями, маслянистые выделения [6, 14, 15], поражение печени [16]. Между тем интерес к нефармакологическим средствам, например пищевым волокнам, продолжает расти. В Германии из опунции индийской (*Opuntia ficus-indica*) получили комплекс натуральных волокон литрамин IQP G-002AS, который дополнительно обогатили растворимыми волокнами акации (*Acacia* spp.). Этот комплекс стандартизирован в отношении липофильной активности, поэтому способен связываться с жирами пищи в ЖКТ, образуя комплекс «жир – волокно», не всасывающийся в кишечнике и выводимый с фекалиями. При этом уменьшение всасывания жиров, содержащихся в пище, после приема литрамина IQP G-002AS составляло до 27% [17].

В. Grube и соавт. в берлинской клинике Шарите изучали эффективность и безопасность литрамина (Litramine) IQP G-002AS в рандомизированном контролируемом исследовании. Целью работы была проверка гипотезы, согласно которой прием литрамина способствует увеличению потери веса в сравнении с плацебо при избыточной массе тела и умеренном ожирении у человека [18].

Участниками исследования, которых набирали через объявления в местной прессе, стали мужчины и женщины с ожирением и избыточной массой тела ($25 \leq \text{ИМТ} \leq 35$) в возрасте от 18 до 60 лет. Женщин детородного возраста включали в исследование только после того, как они давали согласие использовать подходящие средства контроля беременности на протяжении всего исследования. Участники с известной чувствительностью к ингредиентам исследуемых средств были исключены из исследования. Другими

критериями исключения стали наличие любого заболевания ЖКТ, расстройство питания в анамнезе, прием препаратов против ожирения, применение препаратов, влияющих на функцию ЖКТ, злоупотребление алкоголем, отказ от курения в течение предыдущих 6 месяцев, заболевания сердца и почек в анамнезе, а также беременность и грудное вскармливание.

Все участники подписали форму информированного согласия. Клиническое исследование было одобрено комитетом по этике университетского медицинского комплекса Шарите в Берлине и проводилось в соответствии с европейскими нормами Международной организации по стандартизации EN ISO 14155, Хельсинской декларацией (Сомерсет, 1996) Всемирной медицинской ассоциации и руководством по надлежащей клинической практике (CPMP/ICH/135/95).

По завершении двухнедельной вводной фазы участники были случайным образом распределены по группам приема XL-S MEDICAL (препарат для снижения и удержания веса на основе литрамина IQP G-002AS) или плацебо. При этом соблюдалось соотношение 1:1.

Во время 12-недельного периода лечения участники получали две таблетки XL-S MEDICAL по 500 мг или такие же таблетки плацебо 3 раза в день. Участников просили принимать исследуемый препарат после завтрака, обеда и ужина. Таблетка плацебо, внешне идентичная таблетке XL-S MEDICAL, содержала 500 мг микрокристаллической целлюлозы вместо активных ингредиентов. Все участники и занятый в исследовании персонал не были информированы о распределении по группам. Всех участников просили соблюдать сбалансированную по соотношению жиров, белков и углеводов и гипокалорийную диету на протяжении двухнедельной вводной фазы и двенадцатинедельной фазы лечения. Калории, содержащиеся в гипокалорийной диете, были эквивалентны расчет-



ной суточной потребности в калориях минус 500 ккал. Кроме того, участникам рекомендовали постепенно увеличивать физическую нагрузку (30 минут физической нагрузки умеренной эффективности). Оценка безопасности включала измерения показателей жизненно важных функций (пульс и кровяное давление в состоянии покоя) и оценку параметров крови, в том числе клиническую биохимию (электролиты, содержание жирорастворимых витаминов, функция печени и почек и пуриновый метаболизм), гематологию и липидный профиль (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП и липопротеины высокой плотности (ЛПВП)). Пульс и артериальное давление в состоянии покоя оценивались во время каждого визита с помощью стандартных средств измерения. В то же время параметры крови оценивались два раза – во время скринингового обследования и по завершении 12-недельного исследования. Кроме того, по завершении исследования участники давали субъективную оценку эффективности исследуемого препарата. Регистрировались все нежелательные явления независимо от их причинно-следственной связи с лечением. У пациентов с избыточным весом прием комплекса литрамина привел к снижению веса, более чем в 3 раза превышающему снижение веса у пациентов, принимавших плацебо ($3,6 \pm 1,8$ кг в сравнении с $0,9 \pm 2,3$ кг; разница 2,7 кг ($p < 0,001$)). У пациентов с ожирением среднее уменьшение массы тела в группе приема XL-S MEDICAL примерно в 1,8 раза превышало соответствующий показатель в группе плацебо ($4,3 \pm 1,9$ кг в сравнении с $2,4 \pm 2,9$ кг; разница 1,9 кг ($p = 0,007$)) (рис. 2). Такая эффективность XL-S MEDICAL обеспечивается уникальным тройным действием запатентованной формулы литрамина.

- ✓ Действие 1: блокирует усвоение 27% жира. Натуральные волокна обволакивают и связывают жир, препятствуя его всасыванию в кишечнике.
- ✓ Действие 2: снижает чувство голода. Комплекс литрамин образует в желудке объемные соединения из натуральных волокон, которые создают чувство насыщения (у 80% пациентов). Также уменьшается выделение инсулина, что снижает аппетит.
- ✓ Действие 3: улучшает пищеварение. Волокна стимулируют моторику кишечника.

Подчеркнем, что с помощью XL-S MEDICAL у участников исследования за 3 дня было достигнуто снижение веса на 0,72 кг (рис. 3). Подавление чувства голода с наступлением ощущения сытости на фоне терапии препаратом наступило у 80% пациентов, что привело к снижению количества потребляемой пищи (рис. 4). Лечение литрамином уже через 2 недели приводило к улучшению липидного спектра – снижению ЛПНП и повышению ЛПВП (рис. 5). Значимых побочных эффектов не отмечалось. Анализируя результаты плацебо-контролируемого исследования, следует отметить положительные результаты по снижению именно количества жира в организме. На рис. 6 представлены абсолютные и относительные данные по снижению жира в организме, а также изменение ИМТ и окружности талии. Уменьшение окружности талии у пациентов, принимавших литрамин, снижает риск развития СД 2 типа, ИБС и артериальной гипертензии. Полученный результат очень важен, поскольку окружность талии более точный показатель содержания абдоминального жира, чем отношение окружности талии к окружности бедер [19]. Сравнение литрамина с другими препаратами периферического действия, такими как хитозан (пищевые волокна с похожим механизмом действия) и орлистат, напрямую не проводилось. А.В. Jull и соавт. сообщали, что

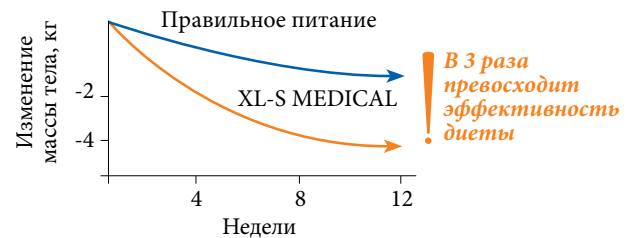


Рис. 2. Снижение веса под влиянием литрамина (XL-S MEDICAL)

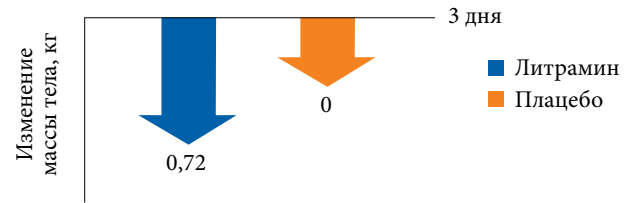


Рис. 3. Снижение массы тела на 720 г на 3-й день приема литрамина (XL-S MEDICAL)

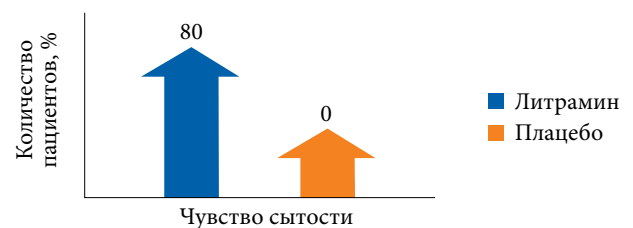


Рис. 4. Притупление чувства голода под влиянием литрамина (XL-S MEDICAL)

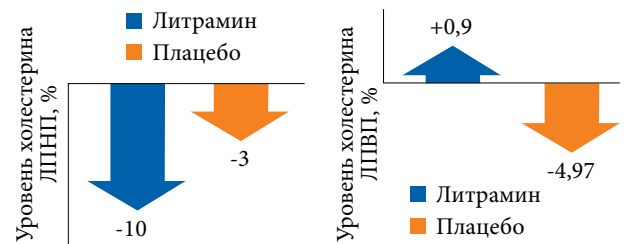


Рис. 5. Антиатерогенный эффект литрамина (XL-S MEDICAL)

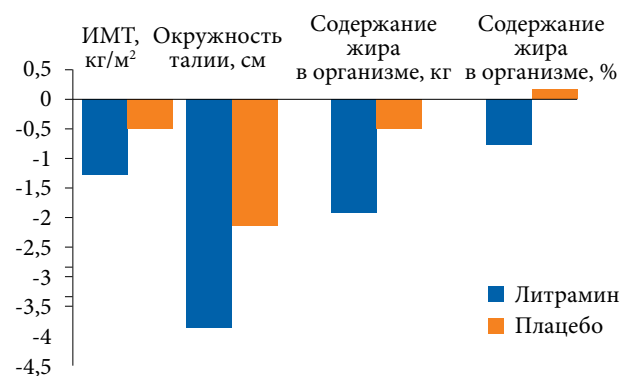


Рис. 6. Эффективность литрамина (XL-S MEDICAL) в уменьшении индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и содержания жира в организме



применение хитозана приводит лишь к ограниченному уменьшению веса (0,9 кг) [20]. Применение орлистата в течение 24 недель в дозировке 120 мг 3 раза в день

обеспечивало среднее снижение веса на 2,55 кг [21]. Таким образом, представленные результаты исследования подтверждают, что комплекс нату-

ральных волокон литрамин IQP G-002AS является эффективным и безопасным нефармакологическим средством снижения веса с хорошей переносимостью [18].

Литература

1. Stevens G., Mascarenhas M., Mathers C. Global health risks: progress and challenges // Bull. World Health Organ. 2009. Vol. 87. № 9. P. 646.
2. Мкртумян А.М. Актуальные проблемы консервативного лечения ожирения // Медицинский совет. 2010. № 7–8. С. 21–27.
3. Ожирение / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: МИА, 2004.
4. Björntorp P. Obesity // Lancet. 1997. Vol. 350. № 9075. P. 423–426.
5. Tounian P., Aggoun Y., Dubern B. et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study // Lancet. 2001. Vol. 358. № 9291. P. 1400–1444.
6. Rahmouni K., Correia M.L., Haynes W.G. et al. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms // Hypertension. 2005. Vol. 45. № 1. P. 9–14.
7. Aronne L.J. Therapeutic options for modifying cardiometabolic risk factors // Am. J. Med. 2007. Vol. 120. № 3. Suppl. 1. P. S26–S34.
8. Aronne L.J., Segal K.R. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications // Obes. Res. 2002. Vol. 10. Suppl. 1. P. 14S–21S.
9. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // J. Clin. Invest. 2000. Vol. 106. № 4. P. 473–481.
10. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. 2007. Vol. 56. № 7. P. 1761–1772.
11. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // Diabetes. 2008. Vol. 57. № 6. P. 1470–1481.
12. Turnbaugh P.J., Ridaura V.K., Faith J.J. et al. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice // Sci. Transl. Med. 2009. Vol. 1. № 6. P. 6ra14.
13. Finer N. Does pharmacologically induced weight loss improve cardiovascular outcome? Impact of anti-obesity agents on cardiovascular risk factors // Eur. Heart J. 2005. Vol. 7. Suppl. L. P. L32–L38.
14. Collazo-Clavell M.L. Safe and effective management of the obese patient // Mayo Clin. Proc. 1999. Vol. 74. № 12. P. 1255–1259.
15. Johansson K., Neovius K., DeSantis S.M. et al. Discontinuation due to adverse events in randomized trials of orlistat, sibutramine and rimonabant: a meta-analysis // Obes. Rev. 2009. Vol. 10. № 5. P. 564–575.
16. US Food and Drug Administration. Safety orlistat (marketed as Alli and Xenical): early communication about an ongoing safety review. 2009:180057–180057.
17. Bachmann C. Ein Fasernkomplex zur Gewichtsreduktion und -kontrolle // Ars. Medici. thema Phytotherapie. 2010. P. 25–27.
18. Grube B., Chong P.W., Lau K.Z. et al. A natural fiber complex reduces body weight in the overweight and obese: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Obesity (Silver Spring). 2013. Vol. 21. № 1. P. 58–64.
19. National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), North American Association for the Study of Obesity (NAASO). The practical guide: Identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. 2000.
20. Jull A.B., Rodgers A., Walker N. Honey as a topical treatment for wounds // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. № 4. CD005083.
21. Van Gaal L.F., Broom J.I., Enzi G. et al. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Orlistat Dose-Ranging Study Group // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1998. Vol. 54. № 2. P. 125–132.

Medical treatment of obesity: new advances

A.M. Mkrtyunyan

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov'

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtyunyan, vagrashot@mail.ru

Prevalence of obesity in Russia is high. Obesity is the most potent modifiable risk factor for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. To manage obesity, drug and non-drug treatments are used. Only few pharmaceuticals are available for the obesity management. Among them, peripherally acting agents are the safest and dietary fat binders are the most effective drugs. New highly effective agent for weight reduction XL-S MEDICAL based on litramine IQP G-002AS. Litramine has triple mode of action: it reduced 27% of fat intake, reduces appetite and improves gastrointestinal transit. Clinical studies have demonstrated effective and safe weight loss in obese persons treated with XL-S MEDICAL.

Key words: overweight, obesity, litramine

эндокринология