

24. Meikle A. W., Jubiz W., Matsukura S. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — Vol. 29. — P. 1553—1558.
25. McKee J. I., Finlay W. E. // Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P. 484.
26. Nelson J. C., Tindall D. J. // Amer J. med. Sci. — 1978. — Vol. 275. — P. 165—172.
27. Nerup J. // Acta endocrinol. — 1974. — Vol. 76. — P. 127—141.
28. Oelkers W., Diderich S., Bahr V. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 259—264.
29. Orth D. N. // Endocr. Rev. — 1992. — Vol. 13. — P. 164—191.
30. Reis A. F., Ferreira J. G. et al. // International Congress of Endocrinology, 10-th: Proceedings. — San Francisco, 1996. — Abst. P3—634.
31. Rose L. I., Williams G. H., Jagger P. I. et al. // Ann. Intern. Med. — 1970. — Vol. 73. — P. 49—59.
32. Schlageke R., Kornely E., Sauten R. T., Ridderskamp P. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 226—230.
33. Schulte H. M., Chrousos G. H., Avgerinos P. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 58. — P. 1064—1067.
34. Scott R. S., Donald R. A., Espiner E. A. // Clin. Endocrinol. — 1978. — Vol. 9. — P. 571—576.
35. Snow K., Jiang N. S., Kao P. S., Scheithauer B. W. // Mayo Clin. Proc. — 1992. — Vol. 63. — P. 1055—1065.
36. Speckart P. f., Nicoloff J. T., Bethune J. E. // Arch. intern. Med. — 1971. — Vol. 128. — P. 761—763.
37. Spiger M., Jubiz W., Meikle W. et al. // Ibid. — 1975. — Vol. 135. — P. 698—700.
38. Stewart P. M., Corrie J., Seckl J. R. et al. // Lancet. — 1988. — Vol. 1. — P. 1208—1210.
39. Tsatsoulis A., Shalet S. M., Harrison J. et al. // Clin Endocrinol. — 1988. — Vol. 28. — P. 225—232.
40. Watts N. B., Tindall G. T. // J. Amer. med. Assoc. — 1988. — Vol. 259. — P. 708—711.

Поступила 05.12.96

© М. М. ГИНЗБУРГ, Г. С. КОЗУПИЦА, 1997

УДК 616-056.257(048.8)

М. М. Гинзбург, Г. С. Козупица

ОЖИРЕНИЕ. ДИСБАЛАНС ЭНЕРГИИ ИЛИ ДИСБАЛАНС НУТРИЕНТОВ?

Самарский государственный медицинский университет

Ожирение уже сейчас является самым распространенным заболеванием населения экономически развитых стран, где до 25% жителей имеют массу тела, более чем на 15% превышающую норму [8]. Наблюдается рост заболеваемости около 10% за 10 лет [33]. Хорошо известна причинная связь ожирения с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом II типа [6, 10]. В то же время современное состояние проблемы профилактики, терапии и контроля рецидивов ожирения далеко от совершенства. И обусловлено это прежде всего тем, что мы до конца не знаем патогенеза данного заболевания.

До недавнего времени считалось, что ведущей причиной развития ожирения является энергетический дисбаланс, а именно преобладание энергии потребления над энергией расхода. Положение, которое всегда воспринималось нами как абсолютно бесспорное, тем не менее требует для своей реализации соблюдения по крайней мере 2 условий. Жиры и углеводы, на долю которых приходится около 80—90% поступающей энергии, должны свободно переходить друг в друга, а окисление их должно быть одинаково доступным и на энергетическом уровне одинаково выгодным для организма. Однако исследования, специально посвященные этому вопросу, показывают, что и 1-е, и 2-е условие не выполняется организмом в полной мере. Энергетический эффект (разница между затраченной и полученной энергией) от расщепления углеводов выше, чем таковой от расщепления жиров, что подтверждается и более высоким их постпрандиальным термогенезом [2], а утилизация жира непосредственно из пищи более проста и в энергетическом плане более выгодна, чем формирование жира из углеводов [3]. Другими словами, при достаточном поступлении этих субстратов в организм последний при окислении отдает предпочтение углеводам, а при утилизации — жирам.

Установлено, что хотя взаимопереход жиров и углеводов возможен, однако представленность его в организме весьма невелика, т. е. метаболизм каждого из этих нутриентов относительно автономен. Это подтверждается и данными К. Acheson и соавт. [2, 3], согласно которым у человека источником накопления жира в депо служит в основном диетический жир, а не углеводы, поступающие с пищей. Синтез жиров *de novo* из углеводов возможен только при их массивном, порядка 500 г, поступлении в организм [3].

В ряде работ показано, что увеличение доли жира в пище приводит в большей степени к увеличению его накопления, чем к повышению окисления жирных кислот. Так, по данным J. Flatt и соавт. [13], добавление маргарина к стандартному завтраку не увеличивает окисления жиров по крайней мере в течение следующих 9 ч. Согласно данным Y. Schutz и соавт. [31], добавление жира к стандартному суточному рациону не приводит к заметным изменениям окисления липидов в течение суток.

Возможности утилизации жиров и углеводов существенно различаются. Емкость депо углеводов в организме лимитирована и составляет около 70 г в печени и 120 г в мышцах [1]. В виду ограниченной возможности депонирования углеводов организм довольно жестко контролирует их баланс. Баланс углеводов поддерживается, с одной стороны, их преимущественным окислением, а с другой — регуляцией их потребления. Так, по данным J. Flatt и соавт. [14], потребление энергии и углеводов в настоящий день в большей степени зависит от количества углеводов, съеденных накануне, чем от других причин. Как полагают, существенную роль в формировании аппетита и в регуляции потребления углеводов играют глюкозы в крови [39], а также состояние депо гликогена в печени и мышцах [23].

В отличие от углеводов возможности накопления жира могут достигать нескольких десятков килограммов. Депонирование энергии в виде жи-

ра и большие резервные возможности жировых депо — вещь в эволюционном плане совершенно необходимая. Видимо, этим обусловлено отсутствием тесной связи между потреблением жира и состоянием его запасов в организме. Действительно, как показали исследования С. Lawton и соавт. [20], в течение дня после жирного завтрака испытуемые потребляли не меньше, а даже больше пищи (энергии), чем после углеводного завтрака той же калорийности. Этими же авторами показано, что если испытуемые в условиях свободного доступа и свободного выбора продуктов едят в течение дня преимущественно жирную пищу, калорийность их дневного рациона оказывается почти в 2 раза выше по сравнению с таковой при употреблении преимущественно углеводной пищи. Данные исследования позволяют сделать вывод, что регуляция потребления энергии на фоне диеты с большим содержанием жира нарушается, что может привести и ведет к переяданию. Другими словами, дисбаланс энергии развивается вторично по отношению к дисбалансу нутриентов.

Автономный характер жирового обмена подтверждается еще и тем, что избирательное удаление жира из диеты не ведет к адекватному увеличению потребления других нутриентов и к полной энергетической компенсации дефицита жира [25]. В этой связи интересны исследования, показывающие, что простого удаления жира из диеты с разрешением потреблять остальные нутриенты, в частности углеводы *ad libitum*, бывает достаточно, чтобы больные с ожирением начинали терять в массе [9, 30].

Соображения, изложенные выше, позволили J. Flatt высказать гипотезу, согласно которой чрезмерное потребление жира даже в пределах нормальной суточной калорийности может вызывать нарастание жировой массы тела [14, 15]. В соответствии с этой гипотезой масса тела остается стабильной, если доля энергии, потребляемой в виде жира, эквивалентна доле энергии, получаемой организмом при окислении жиров. Если же количество жира в пище превосходит возможности его окисления, то избыток жира будет аккумулироваться в жировой ткани независимо от того, сколько вообще в этот день потреблено энергии [14, 15].

Итак, согласно приведенной выше гипотезе, на развитие и прогрессирование ожирения влияют 2 группы факторов — количество потребляемого жира и возможности окисления липидов. В ряде работ продемонстрировано более высокое потребление жира больными с ожирением по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела [22, 37]. Согласно результатам некоторых эпидемиологических исследований, степень выраженности ожирения, оцениваемая по индексу массы тела (ИМТ), более тесно коррелирует с количеством потребляемого жира, чем с суточной калорийностью пищи [7, 28]. Согласно данным С. Bolton-Smith и соавт. [7], ИМТ прямо коррелирует с количеством жира в пище и обратно — с количеством сахара. Авторами продемонстрирована значимая обратная корреляция между ИМТ и суточной калорийностью пищи. Эти данные инте-

ресны еще и тем, что до сих пор, несмотря на многочисленные попытки, никому не удалось убедительно продемонстрировать, что больные с ожирением потребляют больше энергии, чем лица с нормальной массой тела. Более того, существуют исследования, показывающие, что при разделении популяции на лиц с большой и малой суточной калорийностью, больные с ожирением чаще оказывались в группе людей с привычно низким потреблением энергии [17].

Согласно данным Y. Schutz и соавт. [31, 32], по мере нарастания ожирения увеличивается и способность организма окислять жиры. Авторами показано, что уровень окисления жиров прямо коррелирует с массой жира в организме. При этом увеличение массы тела на 10 кг сопровождается повышением окисления жира на 20 г в день. Сопоставимые данные получены и А. Astrup и соавт. [5]. Согласно их результатам, то же увеличение массы тела сопровождается дополнительным окислением 8—14 г жира в день. Снижение массы тела в процессе диетотерапии у больных с ожирением, наоборот, приводит к уменьшению способности к окислению жира. Это может явиться причиной рецидива ожирения даже в том случае, если пациенты продолжают придерживаться гипокалорийной диеты, но несколько увеличивают долю жира в пище. Так, по данным А. Astrup и соавт. [5], независимо от общей энергии потребления увеличение содержания жира в диете у похудевших больных до 50% от суточной калорийности не приводит к адекватному увеличению окисления жира и ведет к быстрому набору массы, тогда как при изначально нормальной массе тела испытуемым в тех же условиях удается поддерживать баланс жира. Согласно данным М. Lean и W. James [21], при уменьшении массы тела на 10 кг суточное окисление липидов снижается на 23 г. Эту величину необходимо учитывать при построении диеты, направленной на профилактику рецидива ожирения.

Как полагают, повышение окисления жира при ожирении связано с нарастанием инсулинрезистентности жировой ткани и с уменьшением сдерживающего влияния на процессы липолиза. Это ведет к повышению уровня жирных кислот в крови, а последнее по закономерностям глюкозо-жирнокислотного цикла приводит к подавлению окисления глюкозы и к стимуляции окисления жирных кислот [26]. Повышение окисления жира при ожирении может компенсировать его избыток в пище и тормозить дальнейшее нарастание массы тела. В связи с этим ожирение можно рассматривать как адаптацию организма к диете с высоким содержанием жира [5].

Избыточное потребление жира может формироваться как передаваемая воспитанием семейная привычка питания. С учетом этого становится понятным наличие семей с высокой частотой встречаемости ожирения.

По мнению А. Tremblay [36], предрасположенность к развитию ожирения заключается в снижении способности к окислению жиров. Одна из возможных причин этого — состояние мышц и состав мышечных волокон. Как известно, основная масса жира в организме окисляется в мышеч-

ной ткани, точнее, в медленных и быстрых оксидативных волокнах, тогда как быстрые гликолитические волокна лишены способности окислять жир. При преобладании этого типа волокон в мышцах способность к окислению липидов будет снижена [38]. Возможно, с этим связано быстрое прогрессирование ожирения у спортсменов, прекративших тренировки, но не изменивших привычного образа питания, и у представителей некоторых племен при переходе к цивилизованному образу жизни и питанию. Так, по данным А. Kriketos и соавт. [19], у индейцев пима, для которых характерна высокая частота развития ожирения и инсулиннезависимого сахарного диабета, масса жира положительно коррелирует с количеством гликолитических волокон и, наоборот, отрицательно — с количеством оксидативных волокон.

Способность мышц окислять жир существенно снижается в условиях гиподинамии [1]. С учетом этого становится понятным значение малоподвижного образа жизни в развитии ожирения. При физической работе, наоборот, окисление жира в мышцах значимо повышается [11, 35]. Это делает патогенетически обоснованным включение тренировок в комплекс лечения ожирения. Важно и то, что режим тренировок, оптимальный в плане окисления липидов, может существенно отличаться от режима, преследующего целью простое увеличение энерготрат. Как установлено, окисление глюкозы преобладает при нагрузках максимальной и субмаксимальной интенсивности [24], тогда как окисление жиров идет наиболее интенсивно при нагрузках порядка 25–65% от максимального поглощения кислорода [27]. Имеет значение и продолжительность нагрузки. Так, по данным Г. Ahlborg [4], во время тренировки на велотренажере при интенсивности 30% от максимального поглощения кислорода доля жирных кислот в окислении увеличивается с 37% после 40 мин тренировки до 62% после 240 мин.

Как полагают, наследственная склонность к ожирению заключается в генетически обусловленном снижении способности к окислению жиров [40]. Это предположение косвенно подтверждается результатами исследования L. Eck и соавт. [12], согласно которым, у лиц из семей с частой встречаемостью ожирения при назначении диеты с высоким содержанием жира происходит более быстрое увеличение массы тела, чем в группе контроля. Конкретный механизм реализации наследственной склонности к ожирению в настоящее время неизвестен.

Можно предположить, что снижение способности к окислению жиров лежит в основе прогрессирования ожирения при гипотериозе вследствие уменьшения продукции тиреоидных гормонов, стимулирующих липолиз, а также при инсуломе, акромегалии и синдроме Кушинга из-за сопутствующего гиперинсулинизма и сдерживающего влияния инсулина на процессы окисления липидов [1]. Однако мы не встретили работ, специально посвященных этому вопросу. Остается невыясненным и вопрос о состоянии окисления жира у женщин во время беременности и кормле-

ния, т. е. в периоды, когда вероятность развития ожирения многократно повышается.

В настоящее время установлено, что диетический жир при избытке его в пище может явиться причиной снижения чувствительности тканей к инсулину и развития синдрома инсулинрезистентности (метаболического синдрома, синдрома X) [18, 29–34]. С последним, как известно, связано развитие гипертензии, дислипидемии и инсулиннезависимого сахарного диабета [10]. Показано также, что ограничение жира в пище уже само по себе может приводить к снижению артериального давления, повышению толерантности к углеводам и к снижению атерогенности плазмы [16]. Ограничение пищевого жира, таким образом, можно рассматривать как средство профилактики и лечения проявлений метаболического синдрома независимо от того, сопровождается он ожирением или нет.

Заключение

С позиций теории о ведущей роли дисбаланса нутриентов в развитии ожирения можно внести ряд уточнений в тактику предупреждения и терапии этого заболевания. Во-первых, для снижения массы тела требуется строгое соблюдение принципа не только гипокалорийности диеты, но и преимущественного ограничения диетического жира. Предстоит выяснить, какое количество жира в диете является оптимальным.

Во-вторых, для стабилизации массы тела после лечения требуется ограничение не столько углеводов, в том числе и легкоусвояемых, сколько жиров. Этот же принцип может быть положен в основу профилактики ожирения у населения, особенно в группах риска (люди, ведущие малоподвижный образ жизни, имеющие отягощенный наследственный анамнез, бывшие спортсмены, беременные и кормящие женщины и др.). Подчеркнем, что ограничение жира довольно легко переносится пациентами и в отличие от дефицита углеводов не сопровождается чувством голода, изменениями поведения и настроения [30]. Пациенты достаточно быстро привыкают подсчитывать количество жира в диете [30].

В-третьих, физические нагрузки как фактор, увеличивающий окисление жира мышцами, желательны в качестве компонента комплексной терапии ожирения. Однако предстоит уточнить, какие именно параметры нагрузок (интенсивность, продолжительность и частота) являются оптимальными для лечения этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кендьюи И. Н. Регуляция углеводного обмена. — М., 1985.
2. Acheson K. J., Schutz Y., Bessard T. et al. // Amer. J. Physiol. — 1984. — Vol. 246. — P. E62—E70.
3. Acheson K. J., Schutz Y., Bessard T. et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1988. — Vol. 48. — P. 240—247.
4. Ahlborg G., Felig P., Hagenfeldt L. et al. // J. clin. Invest. — 1974. — Vol. 53. — P. 1080—1090.
5. Astrup A., Buemann B., Western P. et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1994. — Vol. 59. — P. 350—355.
6. Bjorntorp P. // Medicographia. — 1991. — Vol. 13, N 1. — P. 45—47.
7. Bolton-Smith C., Woodward M. // Int. J. Obes. — 1994. — Vol. 18. — P. 820—828.

8. Bray G. A. // West. J. Med. — 1989. — Vol. 149. — P. 429—441.
9. Buzzard L. M., Asp E. H., Chlebowsski R. T. et al. // J. Amer. Diet. Assoc. — 1990. — Vol. 90, N 1. — P. 42—53.
10. DeFronzo R. A., Ferrannini E. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14, N 3. — P. 173—194.
11. Despres J. P., Pouliot M. C., Moorjani S. et al. // Amer. J. Physiol. — 1991. — Vol. 261. — P. E159—E167.
12. Eck L. H., Klesges R. C. et al. // Int. J. Obes. — 1992. — Vol. 16. — P. 71—78.
13. Flatt J. P., Ravussin E., Acheson K. J. et al. // J. clin. Invest. — 1985. — Vol. 76. — P. 1019—1024.
14. Flatt J. P. // Amer. J. clin. Nutr. — 1987. — Vol. 45. — P. 296—306.
15. Flatt J. P. // Diabet. Metab. Rev. — 1988. — Vol. 6. — P. 571—581.
16. Garg A., Bonanome A., Grundy S. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 829—834.
17. George V., Tremblay A., Despres J. P. et al. // Int. J. Obes. — 1989. — Vol. 13, N 1. — P. 43—53.
18. Grundy S. M. // J. Amer. med. Assoc. — 1986. — Vol. 256. — P. 2849—2858.
19. Kriketos A. D., Lillioja S., Pan D. A. et al. // Int. J. Obes. — 1995. — Vol. 19. — P. 211.
20. Lawton C. L., Wales J. K., Blundell J. E. // Ibid. — 1994. — Vol. 18. — P. 838.
21. Lean M. E. J., James W. P. T. // Ibid. — 1988. — Vol. 12, N 1. — P. 15—27.
22. Macdiarmid J. L., Cade J. E., Blundell J. E. // Ibid. — 1994. — Vol. 18. — P. 838.
23. Novin D., Robinson K., Culbreth L. A. et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1985. — Vol. 42. — P. 1050—1062.
24. O'Brian M. J., Viguie C. A., Mazzeo R. S. et al. // Med. Sci. Sports. Exerc. — 1993. — Vol. 25. — P. 1009—1017.
25. Pi-Sunyer F. X. // Nutr. Rev. — 1990. — Vol. 48. — P. 94—105.
26. Randle P. J., Newsholme E. A., Garland P. B. // Biochem. J. — 1964. — Vol. 93. — P. 652—665.
27. Romijn J. A., Coyle E. F., Sidossis L. S. et al. // Amer. J. Physiol. — 1993. — Vol. 265. — P. E380—E391.
28. Ronieu I., Willett W. C., Stampfer M. J. et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1988. — Vol. 47. — P. 406—412.
29. Sacks F. M. // Nutr. Rev. — 1989. — Vol. 47. — P. 291—300.
30. Schlundt D. G., Hill J. O., Pope-Cordle J. et al. // Int. J. Obes. — 1993. — Vol. 17. — P. 623—629.
31. Schutz Y., Flatt J.-P., Jequier E. // Amer. J. clin. Nutr. — 1989. — Vol. 50. — P. 307—314.
32. Schutz Y., Tremblay A., Weinsier R. L., Nelson K. M. // Ibid. — 1992. — Vol. 55. — P. 670—674.
33. Simopoulos A. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1987. — Vol. 499, N 1. — P. 4—14.
34. Smith W. C. S., Tunstall-Pedoe H., Crombie I. K. // Scot. med. J. — 1989. — Vol. 34. — P. 550—555.
35. Tremblay A., Despres J. P., Leblanc C. et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1990. — Vol. 51. — P. 151—153.
36. Tremblay A. // Int. J. Obes. — 1992. — Vol. 16. — P. 953—957.
37. Tucker L. A., Kano M. J. // Amer. J. clin. Nutr. — 1992. — Vol. 56. — P. 616—622.
38. Wade A. J., Marbut M. M., Round J. M. // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 805—808.
39. Williams G., McKibbin P. E., McCarthy H. D. // Proc. Nutr. Soc. — 1991. — Vol. 50. — P. 527—544.

Поступила 26.11.96

◆ РЕФЕРАТЫ¹

Восстановление толерантности к глюкозе под действием троглитазона

(Antonucci T., Whitcomb R., McLain R., Lockwood D. Impaired Glucose Tolerance Is Normalized by Treatment With the Thiazolidinedione Troglitazone. // Diabet. Care. — 1997. — Vol. 20, N 1. — P. 188.)

Троглитазон — находящийся в состоянии разработки препарат из группы тиазолидиндионов, потенцирующий действие инсулина на его рецепторы. Проведено двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование у 51 пациента с нарушением толерантности к глюкозе. В течение 3 мес половина больных получали троглитазон в дозе 400 мг ежедневно, а остальные пациенты — плацебо. Всем больным проводили оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с определением содержания глюкозы, инсулина и С-пептида натощак и через каждые 30 мин в течение 2 ч после нагрузки. У больных, принимавших троглитазон, отмечено достоверное снижение уровней глюкозы, инсулина и С-пептида при ОГТТ. Через 1,5 мес лечения толерантность к глюкозе нормализовалась у 75% (в группе плацебо у 38%; $p = 0,008$), а через 3 мес — у 80% (в группе плацебо у 48%; $p = 0,016$) пациентов. У больных, получавших троглитазон, также достоверно снизился уровень триглицеридов натощак (в среднем на 40 мг%). Таким образом, продемонстрирован

статистически достоверный и клинически значимый эффект троглитазона при нарушении толерантности к глюкозе.

Перепечатано с разрешения

Copyright © 1996 American Diabetes Association

Интегральный показатель антиоксидантной защиты у больных сахарным диабетом II типа

(Ceirello A., Bortolotti N., Falletti E. et al. Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter in NIDDM Patients. // Diabet. Care. — 1997. — Vol. 20, N 1. — P. 194.)

До сих пор высказываются сомнения относительно повышения активности перекисного окисления при сахарном диабете II типа. Одна из причин этого — анализ лишь части компонентов антиоксидантной системы. В связи с этим был предложен интегральный показатель антиоксидантных свойств плазмы (Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter — TRAP), который непосредственно определяют флуоресцентным методом или вычисляют по формулам на основании концентрации основных антиоксидантов — тиоловых (-SH) групп белков, мочевой кислоты, витаминов Е и С. Расхождение между измеряемым и вычисляемым по формулам показателями связано с наличием других антиоксидантов (возможно, еще неизвестных) и вероятным синергизмом действия разных систем. Проведено исследование, в котором сравнивали уровень малонового альдегида, TRAP (определяемого двумя способа-

¹ Составитель О. В. Удовиченко