

УДК 616-056.52: 612.349.8

ДЕЯКІ ПИТАННЯ ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ОЖИРІННЯ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ (огляд літератури)

Блецкан М.М.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород

Ключові слова: інсулінорезистентність, ожиріння, гіперінсулінемія

Ожиріння – стан, що характеризується надлишковим вмістом жирової тканини в організмі (приводить до збільшення маси тіла більш, ніж на 20% у порівнянні з середніми нормальними величинами) [3, 5].

Ожиріння є одним із основних факторів ризику виникнення інсуліннезалежного цукрового діабету, ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії [1]. У ряді робіт показано, що ризик розвитку захворювань, пов'язаних із ожирінням, залежить не тільки від ступеню надлишку маси

тіла, віку пацієнта, тривалості захворювання, але й від розподілу жиру [4, 6]. Виявилось, що ускладнення більш характерні для хворих із переважним накопиченням жиру на тулубі та в черевній порожнині, коли жир відкладається, в основному, в сальнику та мезентерії (андроїдне, центральне або абдомінальне, або вісцеральне, або верхнє ожиріння) і менш типові для хворих з переважним відкладенням жиру на сідницях та стегнах (гіноїдне або глутеофеморальне, або нижнє ожиріння).

На практиці ступінь ожиріння визначають за допомогою індексу маси тіла (індекс Кетле), що є не точним відображенням кількості жиру в організмі, а показником пропорціональності маси тіла до росту. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховується за формулою: відношення маси тіла в кілограмах до росту в м². Дані інтерпретуються за такою шкалою [2]:

- ІМТ менше 18,5 – дефіцит маси тіла, який може бути пов'язаний з наявністю проблем зі здоров'ям;
- ІМТ від 18,5 до 24,9 – нормальний показник для більшості людей;
- ІМТ від 25 до 29,9 – надлишкова маса тіла, передожиріння, що пов'язують із збільшенням ризику для здоров'я;
- ІМТ від 30 до 34,9 – ожиріння I ступеню, що пов'язане з помірним ризиком для здоров'я;
- ІМТ від 35 до 40 – ожиріння II ступеню, вказує на високий ризик для здоров'я;
- ІМТ більше 40 – ожиріння III ступеню, вказує на дуже високий ризик для здоров'я.

Дана класифікація запропонована ВООЗ (1997) і базується, головним чином, на зв'язку між ІМТ та смертністю.

Найбільш простий показник, що характеризує розподіл жиру, – це співвідношення (в см) об'єму талії до об'єму стегон ОТ/ОС (індекс маси тіла малоінформативний при центральному, андроїдному ожирінні). Чутливішим методом, так званім «золотим стандартом», у визначенні особливостей внутрішньоабдомінального розподілу жиру є комп'ютерна томографія або магніто-ядерний резонанс.

У більшості робіт за абдомінальне ожиріння у жінок приймається співвідношення $ОТ/ОС > 0,8$. Відповідно глютеофеморальне ожиріння встановлюється при $ОТ/ОС < 0,8$. У чоловіків ризик ускладнень, типових для ожиріння, значно зростає при $ОТ/ОС > 0,9$. Виявляється прямий кореляційний зв'язок між рівнями базального та постпрандіального інсуліну та величиною ОТ/ОС у осіб, хворих ожирінням. Це пояснюється рядом факторів.

Згідно з сучасними поглядами одним з основних патогенетичних механізмів, що призводять до розвитку ожиріння, є енергетичний дисбаланс, що полягає у невідповідності між кількістю калорій, що поступають з їжею, та енергетичними затратами організму. Не тільки надлишкове чи неправильне харчування може призводити до розвитку ожиріння, нерідко надмірна маса тіла – наслідок порушення витрат енергії в організмі, обумовлених різними ферментативними, метаболічними дефектами, порушення окислювальних процесів, станом симпатичної іннервації. Велику роль в розвитку ожиріння та його ускладнень відіграє ендокринна система.

Однією з провідних ланок патогенезу ожиріння є зміна секреції інсуліну. Для осіб з ожирінням (особливо андроїдний тип ожиріння) характерна

гіперінсулінемія, що поєднується з нормальним рівнем глюкози в крові чи гіперглікемією. У хворих з тривалим ожирінням збільшується частота розвитку цукрового діабету. Необхідно ще раз підкреслити, що одночасно з високим вмістом інсуліну в крові (гіперінсулінемія) показники глікемії не тільки не зменшуються, а є нормальними або, частіше, навіть підвищені, що дозволяє припустити зниження ефективності дії ендогенного інсуліну.

Інсулінорезистентність (зниження чутливості тканин до дії інсуліну) частково може бути генетично обумовлена, а частково – набута в процесі життя і виникає як наслідок тривалої надлишкової секреції інсуліну у відповідь на переїдання при відсутності належного фізичного навантаження. Генетичні механізми інсулінорезистентності все ще не вивчені [6].

У процесі взаємодії інсуліну з клітинами тканин-мішенів виділяють три групи механізмів, відповідальних за розвиток інсулінорезистентності: дорецепторний, рецепторний та пострецепторний. Інсулінорезистентність, що розвивається на дорецепторному рівні, може виникнути внаслідок порушення біосинтезу молекули інсуліну (порушення послідовності амінокислот у молекулі інсуліну – в позиції 24 В-ланцюга замість фенілаланіну вбудований лейцин), внаслідок чого біологічна активність такого інсуліну знижена; виникає порушення перетворення проінсуліну в інсулін; збільшення антиінсулінових антитіл. Інсулінорезистентність на рівні взаємодії гормону з рецептором (рецепторний механізм) є наслідком або зменшення числа рецепторів на поверхні клітини, або зниження їх спорідненості з інсуліном, причому зміни функціонування рецепторів можуть бути як генетично детермінованими, так і набутими. Інсулінорезистентність на пострецепторному рівні пов'язана з порушенням внутрішньоклітинних процесів, що відбуваються за участю інсуліну [10].

Порушення дії інсуліну в тканинах-мішенях, основними з яких є печінка, скелетні м'язи та жирові тканини, призводить до ряду патологічних змін, що залежать від природи дії інсуліну на конкретну тканину-мішень [8]. У печінці інсулін стимулює утворення глікогену і одночасно гальмує синтез глюкози і глікогеноліз. При нечутливості тканин печінки до дії інсуліну посилюється синтез глюкози в печінці і її секреція у кровоток, крім того, запускається глікогеноліз. У скелетних м'язах інсулін забезпечує утилізацію глюкози, тому при інсулінорезистентності засвоєння та надходження глюкози у м'язеві клітини порушене. У жировій тканині дія інсуліну, крім стимуляції утилізації глюкози, виявляється у інгібуванні ліполізу в адипоцитах, тому інсулінорезистентність жирової тканини характеризується надлишковим ліполізом, що призводить до масивного викиду в кровоток вільних жирних кислот [7].

У загальному вигляді особливості схеми

розвитку інсулінорезистентності при наявності ожиріння виглядають таким чином: збільшення розмірів адипоцитів за рахунок накопичення в них тригліцеридів супроводжується зменшенням на їх поверхні кількості інсулінових рецепторів, а це, в свою чергу, призводить до їх інсулінорезистентності. Це виявляється, як уже вказувалося, у зниженні стримуючого впливу інсуліну на процеси ліполізу в адипоцитах інтраабдомінальної клітковини, що протікають у них більш інтенсивно, ніж у жирових клітинах інших областей. Активізація ліполізу веде до збільшення концентрації неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) у крові, в першу чергу насичених (пальмітинова та стеаринова), частка яких складає 70% пула НЕЖК. НЕЖК є негормональними антагоністами інсуліну. У присутності підвищеної концентрації НЕЖК у печінці та м'язах знижується активність та чутливість до інсуліну ферментів гліколізу, глікогенезу і деяких ферментів циклу Кребса, спостерігається посилення глюконеогенезу в печінці. Наявні дані про те, що в присутності НЕЖК зменшується зв'язування інсуліну рецепторами гепатоцитів та кількість рецепторів на поверхні клітин. Гіперінсулінемія розвивається вторинно та компенсаторно у відповідь на інсулінорезистентність [6].

Необхідно враховувати також, що адипоцити інтраабдомінальної клітковини більш чутливі до ліполітичної дії катехоламінів, ніж адипоцити інших областей. Ця різниця пов'язана з тим, що в абдомінальній клітковині більша кількість і вища активність β -адренорецепторів, тоді як в адипоцитах інших областей переважають α -адренорецептори. Розпад тригліцеридів супроводжується збільшенням вмісту НЕЖК, які через поргальний кровоток надходять у печінку, що і призводить до вищевказаних порушень.

Існує також думка, що гіперінсулінемія при абдомінальному ожирінні обумовлена зниженням деградації інсуліну в печінці. Сповільнення деградації інсуліну може бути викликане підвищенням андрогенної активності, характерної для абдомінального розподілу жиру. Зокрема, для хворих із андройдним ожирінням характерний підвищений вміст вільного тестостерону та зменшення вмісту глобуліну, що зв'язує статеві гормони.

Таким чином, ожиріння можна вважати самостійною причиною розвитку інсулінорезистентності, гіперінсулінемії та захворювань, характерних для синдрому X.

Проте, існує декілька робіт, у яких показана наявність інсулінорезистентності у пацієнтів з нормальною масою тіла. У зв'язку з цим необхідно відмітити, що сучасні методи оцінки надлишку маси тіла в основному базуються на загальній масі людини, а не на кількості жиру. У ряді випадків маса жиру може виходити за межі норми, навіть якщо маса тіла знаходиться у межах нормальних значень. За даними В. Wajchenberg, пацієнти з нормальною масою тіла, але з вираженою

інсулінорезистентністю мали більше інтраабдомінального жиру, ніж особи, у яких чутливість до інсуліну не змінена.

Отже, наведені вище дані свідчать, що важливу роль у профілактиці таких захворювань, як інсуліннезалежний цукровий діабет, ішемічна хвороба серця та артеріальна гіпертензія має боротьба з ожирінням та його профілактика [1]. Заходи спрямовані на боротьбу з ожирінням:

1. Фізичне навантаження. Оптимальним є регулярне тренування тривалістю 30–50 хв. 3–4 рази на тиждень та загальною тривалістю курсу не менше 1 місяця. Дозоване фізичне навантаження підвищує чутливість тканин до інсуліну, сприяє утилізації глюкози в м'язах без допомоги інсуліну, сприятливо впливає на ліпідний спектр крові.

2. Дієтотерапія. Дієта включає:

- збалансованість за вмістом білків, жирів, вуглеводів (\approx співвідношення відповідно 15–20%, 20–25% та 60%) та калорійності добового раціону;

- наявність багаторазового, 4–5-разового харчування без переносу основної частки добової калорійності на вечірні години та виключення продуктів та страв, що збуджують апетит (гострі закуски, пряності, приправи);

- створення відчуття ситності шляхом призначення малокалорійної їжі, але із більшим вмістом клітковини (сирі овочі, фрукти);

- обмеження солі (< 6 г/добу);

- обмеження вживання жирів, особливо насичених жирних кислот, збільшення частки поліненасичених жирних кислот за рахунок рослинних олій (соняшникова, кукурудзяна) до 20–30 г/добу);

- обмеження легкозасвоюваних вуглеводів (цукор, цукерки, торти, тіста, шоколад, виноградний сік, манна каша), домінування в дієті складних вуглеводів (гречана, вівсяна, перлова крупи, овочі, фрукти, картопля);

- збільшення процентного вмісту в добовому раціоні рослинної клітковини (овочі, фрукти до 400 г/добу);

- доведення вмісту рослинних харчових волокон у добовому раціоні до 20–25 г/добу. Рационально включати в харчовий раціон 40% харчових волокон із зернових продуктів, 51% – з овочів та 9% із фруктів та ягід. Багата харчовими волокнами дієта зменшує всмоктування глюкози та холестерину з шлунково-кишкового тракту, стимулює перистальтику кишківника і нормалізує стілець;

- збільшення вмісту антиоксидантів (вітамін E, тріовіт);

- збагачення добового раціону солями калію та магнію (морква, курага, чорнослив), вітамінами.

3. Засоби, які пригнічують всмоктування глюкози в кишківнику – інгібітори α -глюкозидази (глюкобай). Діючою речовиною глюкобаю є акарбоза, яка, зв'язуючись з ферментами, що розщеплюють вуглеводи в кишківнику (пригнічуючи α -глюкозидазу), зменшує утилізацію і всмоктування глюкози в кишківнику і, як наслідок,

зменшує поступлення глюкози в кров. Призначають акарбозу хворим на ІНЦД та ожиріння в добовій дозі 300 мг.

4. Інгібітори гастроінтестинальних ліпаз. Єдиним безпечним та ефективним засобом для лікування ожиріння є ксенікал (орлістат), напівсинтетичний дериват ліпостатину. Орлістат є селективним інгібітором гастроінтестинальних ліпаз і одночасно незначно впливає на активність амілази, трипсину, хімотрипсину і фосфоліпаз, що супроводжується позитивною динамікою показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих з ожирінням та інсуліннезалежним цукровим діабетом.

5. У випадках необхідності застосування антигіпертензивних, антиангінальних та інших серцево-судинних препаратів у хворих з ожирінням не використовують препарати, що підвищують інсулінорезистентність (тіазидові діуретики, β-адреноблокатори), а віддають перевагу інгібіторам антигіотензинперетворюючого ферменту, антагоністам кальцію, α₁-адреноблокаторам.

1. Заходи, направлені на своєчасне виявлення осіб з ожирінням та синдромом інсулінорезистентності:

Показник	Критерії порушень вказаних показників
1. Обтяжена спадковість за ІНЦД	+
2. Рання ІХС у батьків	+
3. Надлишкова маса тіла	ІМТ – 25–29,9
4. Ожиріння	ІМТ ≥ 30
5. Абдомінальний тип ожиріння, співвідношення ОТ/ОС	для чоловіків >0,9 для жінок >0,8
6. Рівень АТ	≥140/90 мм рт. ст.
7. Тригліцериди	≥2,2 ммоль/л
8. Порушення толерантності до вуглеводів, глюкоза:	
– натще	у капілярній крові <6,7 ммоль/л
– через 2 год після прийому 75 г глюкози	у плазмі венозної крові <7,8 ммоль/л
9. Гіподинамія	≥7,8 – <11,1 ммоль/л (в обох випадках)
10. Вміст інсуліну в плазмі крові*	+
– натще	> 160 пмоль/л
– через 2 год після навантаження 75 г глюкози	> 180 пмоль/л

* Примітка: Вміст імунореактивного інсуліну у здорових осіб залежить від даних тест-наборів: 86–180 пмоль/л (фірма «Cis-International»); 50–120 пмоль/л («Hoechst»), 155–233 пмоль/л («Corning»). В даному випадку наведені концентрації імунореактивного інсуліну, визначеного з набором реактивів «Pio-ІНС-ІІГ-125-І» (Мінськ).

Заходи, спрямовані на профілактику ожиріння:

1. Інформувати населення про надлишкову масу тіла, як фактор ризику для здоров'я, акцентуючи увагу на взаємозв'язок між ожирінням та розвитком ряду серцево-судинних захворювань, інсулінорезистентності та інсуліннезалежного цукрового діабету.

2. Профілактика ожиріння з раннього дитячого віку. Врахувати дані про те, що надлишкова маса тіла у віці 13 років прогнозує надлишкову масу тіла у зрілому віці: оптимальний вік для профілактики ожиріння – період з 5 до 12 років [9].

3. Лікарі загальної практики (зокрема сімейні

лікарі) повинні оцінювати масу тіла своїх пацієнтів, зробити звичайною практику вимірювання маси тіла та ріст дорослих, підраховувати індекс маси тіла і розподіл жиру на тілі (коефіцієнт співвідношення об'єму талії та стегон).

4. Інформувати населення про важливість раціонального режиму і збалансованого харчування та підвищення фізичної активності.

5. Таким чином, необхідно ще раз підкреслити, що наріжним каменем у лікуванні та профілактиці ожиріння повинні бути дієтотерапія в поєднанні з дозованим фізичним навантаженням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бепол Е.А., Попова Ю.П. Борьба с ожирением // Клини. медицина. – 1990. – №8. – С.106–110.
2. Демидова Д. Ожирение – новая эпидемия XX века // Диабет. Образ жизни. – 1990. – №4. – С.28–31.
3. Ковальова О.М., Ащеулова Т.В. Ожиріння, інсулінорезистентність та артеріальна гіпертензія // Укр. кардіологічний журнал. – 2000. – №3. – С.101–103.
4. Корпачев В.В., Мосендз І.А., Ковальчук А.В., Литвиненко Е.А., Гурина Н.М. Опыт применения метформина у больных сахарным диабетом II типа с ожирением // Укр. мед. часопис. – 2000. – №1. – С.61–65.
5. Огороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: Практическое руководство. В. 3 т. – Мн.: Выш. шк.; Витебск: Белмедкніга, 1997. – Т.2. – С.499–473.
6. Савран Е. Синдром X // Диабетик. – 1999. – №11–12. – С.11–17.
7. Berthzene F. Hypertriglyceridemia: Cause or consequence of Insulin Resistance? // Hormone Recherche. – 1992. – №38. – P.39–40.

8. Claurer E., Leconte I., Auzan P. Molecular Basis of Insulin Resistance // *Hormone Research*. – 1992. – №38. – P.5–12.
9. Falkner B., Michel S. Obesity and other risk factors in children // *Ethn. Dis.* – 1999. – №2. – P.284–289.
10. Solymoss C., Marsib M., Chaur M. Fasting Hyperinsulinism, Insulinresistance Syndrome and Coronary Artery Disease in Men and Women // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – №75. – P.1152–1156.

SUMMARY

SOME PROBLEMS OF CAUSE-CONSEQUENTIAL INTERRELATION OF OBESITY AND INSULINRESISTANCE

Bletska M.M.

The role of obesity in development of insulinresistance and hyperinsulinemia as well as the problems of prevention of obesity and its prophylaxis are examined in the article.

Key words: insulinresistance, obesity, hyperinsulinemia.