

# Затлъстяването в нова светлина

**Доц. г-р Светослав Хангжиев, г.м.**

*Председател на Българската асоциация "Затлъстяване и съпътстващи заболявания", член на Съвета на Международната асоциация за изследване на затлъстяването (IASO), член на Съвета на Европейската асоциация за изследване на затлъстяването (EASO), член на Колегията на Международния институт по хранене Danone*

Затлъстяването е глобален медицински и социален проблем за всички развити страни. През последните 10 год., честотата на болестното свръхтегло се е увеличила с 10 до 40% за Северна Америка, Австралия и повечето европейски страни. Последните епидемиологични данни сочат, че от 10 до 20% от мъжете и от 10 до 25% от жените в Европа имат индекс на телесна маса (ИТМ) над 30. У нас около 47% от населението над 18 год. възраст са със свръхтегло и затлъстяване. В САЩ при някои подгрупи от населението затлъстяването е в над 50% (фиг.1), (фиг.2). Оставено без контрол това явление би имало катастрофален ефект върху обществото. Статистиката безкомпромисно сочи, че между 5 и 10% от здравните бюджети на развитите страни се консумират за разходи пряко или косвено свързани с наднорменото тегло. Световната здравна организация създаде Международна работна група по проблемите на затлъстяването (IOTF), която работи в тясна колаборация с Международната асоциация за изучаване на затлъстяването (IASO) и има за задача да представи ефективни мерки за противодействие на застрашителната пандемия от затлъстяване. На конгреса си в Милано, юни 1999, Европейската асоциация за изу-

чаване на затлъстяването (EASO) предложи на европейските правителства инициатива за спешни действия за промяна на стила на живот (най-вече хранене и физическа активност), създаване и финансиране на комплексни национални скринингови и превантивни програми. Безспорна е връзката между затлъстяването и сърдечно-съдовите заболявания. Затлъстяването от ангроиден тип е първостепенен самостоятелен рисков фактор и заедно с артериалната хипертония, дислипидемията, тютюнопушенето и заседналият начин на живот, води до развитие на ранни атеросклеротични лезии. Установени са съществени метаболитни различия между отделните гена мастна тъкан. Ангроидният (ябълковиден или централен) тип на затлъстяване с преобладаване на висцералната мастна маса, за разлика от гиноидния (крушовиден или периферен) тип е свързан с дислипидемия, захарен диабет, артериална хипертония, хиперинсулинемия, инсулинова резистентност и ИБС. Jean Vague нарича ангроидното затлъстяване диабетогенно и атерогенно – Diabetogenic and atherogenic android obesity (DAAO). Именно за това MEJ Lean et al. сочат, че стойностите на обиколката на талията над 88см. при жените и над 102см. при мъжете говорят за излишък от висцерална мастна маса и представляват повишен сърдечно-съдов риск. Carey et al. установяват право пропорционална зависимост между развитието на неинсулинозависим захарен диабет (диабет II тип) и обиколката на талията при жени (фиг.3). Проучвания от последните години показват, че степента на абдоминалното мастно натрупване корелира с повишен риск за сърдечно-съдови заболявания (Hubert et al.), неинсулинозависим

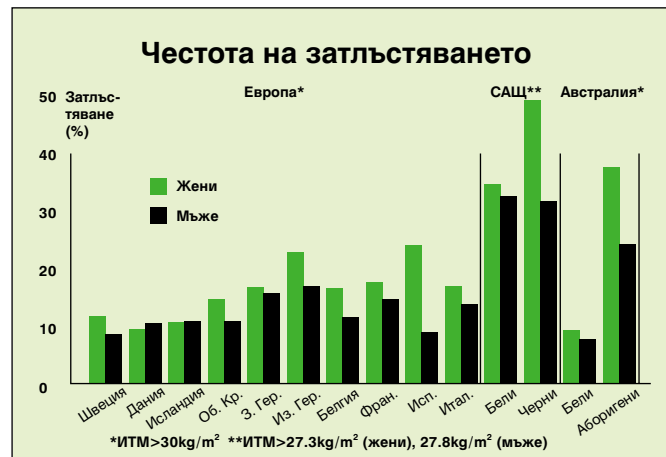
**Затлъстяването обикновено се измерва с помощта на индекса на телесната маса (ИТМ)**

$$ИТМ = \frac{Тегло (кг)}{Ръст (m^2)}$$

Класификация	ИТМ (кг/м <sup>2</sup> )	Риск от съп. забол.
Норма	18.5-24.9	Среден
Наднормено тегло	≥25	
Пред затл.	25-29.9	Повишен
Затл. клас I	30.0-34.9	Умерен
Затл. клас II	35.0-39.9	Висок
Затл. клас III	≥40.0	Много висок

СЗО, 1998

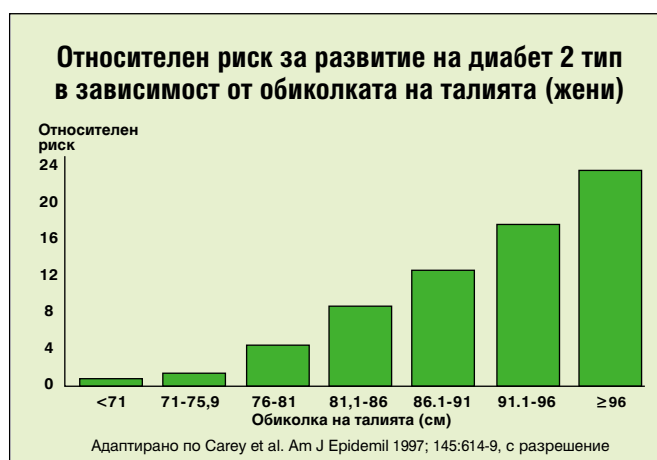
фиг. 1



фиг. 2

захарен диабет (Colditz et al., Chan et al.), преждевременна смърт (Soloman and Manson) и рака на гърдата и ендометриума (Shapira et al.). Затлъстяването е най-мощния фактор за развитието на инсулинозависим захарен диабет, то индуцира инсулинова резистентност и компенсаторна хиперинсулинемия (Maggio and Pi-Sunyer).

Затлъстяването е резултат от роговен ексцесивен енергиен прием, превишаващ енергоразхода и складирането на тази енергия под формата на мазнини в мастната тъкан (фиг. 4, 5). Според McIntyre то е сложно заболяване, резултат от многопосочните взаимодействия на генетичните фактори и факторите на околната среда. Регулацията на телесната маса се влияе от раз-



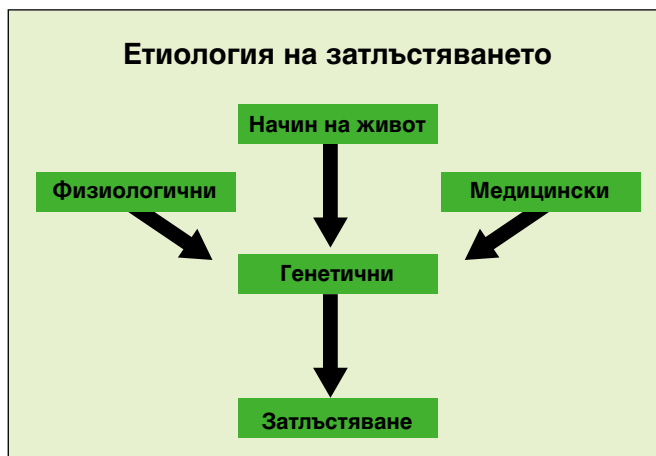
фиг. 3

лични фактори включително:

- прием на храна
- физическа активност
- възраст и пол
- психологически фактори
- фактори, свързани със затлъстяването и лечението му.

В последно време съществуват безспорни данни за връзката между прехранването с мазнини и степента на затлъстяване. Храните с високо мастно съдържание са по-вкусни, по-лесно се гъвчат, по-трудно предизвикват засищане и са с много по-висока енергийна стойност.

Изследванията показват, че докато запасите от въглехидрати и протеини са стриктно регулирани в тялото чрез обвързване на оксидацията с приема, то същото не важи за мазнините. Изглежда бозайниците са програмирани да складираат излишните мазнини като резерв за дни на бедствие. Много трудно е да се увеличат енергийните запаси чрез свръхприем на въглехидрати. При човека, прехранването с въглехидрати стимулира липогенезата след попълване на запасите от гликоген. Излишните въглехидрати са подложени на бърза и лесна оксидация и енергия-



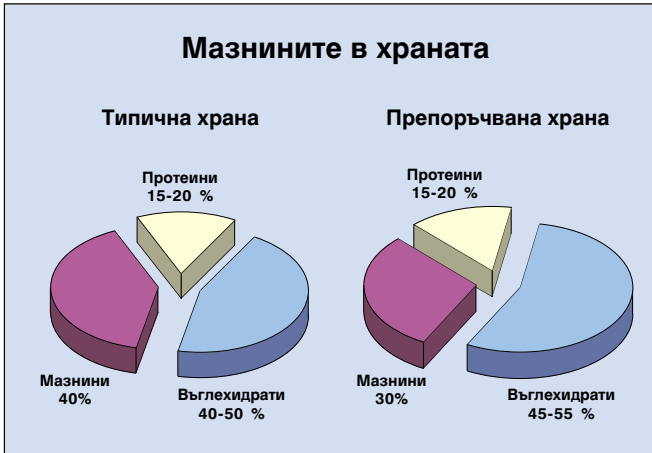
фиг. 4



фиг. 5

та се освобождава като топлина. При мазнините обаче тенденцията е за натрупване в мастните гепи. Енергийните разходи за складиране са много по-ниски при мазнините (4%), отколкото при въглехидратите (12% за гликогенеза и 23% за de novo липогенеза). Затова и тенденцията за натрупване е много по-изразена при прехранване с мазнини. Енергийният баланс корелира добре с приема на мазнини при слаби, но не и при затлъстели лица. Оксидацията на липидите е лоша при затлъстели жени според Goley and Bobbioni. Изследване на А. Мерджанов у нас сочат, че от 1960 до 1990 година средната консумация на животински мазнини се е увеличила със 125%. Проучванията на института по хранене под ръководството на акад. Ташо Ташев показаха, че към 1972 год. мазнините заемат 30 енергийни процента от храненето на средностатистическия българин. Това е напълно в унисон с физиологичните изисквания. 25 години по-късно този процент е вече 40 (фиг.6).

Обезните индивиди имат изключително ограничен капацитет за оксидация на мазнините. За да могат да постигнат и поддържат редукация на теглото си, те трябва да спазват доживотно



фиг. 6

нискомаслена и умерено хипокалорична диета. Това обикновено е в пълно противоречие с техните вкусови навици и индивидуални хранителни предпочитания. Строгите диети издържат само няколко седмици, след което следва още по-изразено прехранване, разочарование от резултата и дискредитиране на самата идея за нормализиране на телесното тегло.

Специалистите днес лекуват предимно последиците от затлъстяването – сърдечносъдовите заболявания, захарния диабет и другите съпътстващи заболявания, без добре да познават етиопатогенетичните фактори. Съвременното лечение изисква интервенция в ранните стадии на затлъстяването. Необходими са дълготрайни здравни стратегии за постигане и поддържане на умерена телесна редукция, обединяващи диетичен режим, промяна в хранителното поведение и повишена физическа активност, подпомогани от медикаментозно лечение. Затлъстяването е хронично заболяване, както артериалната хипертония и захарния диабет и то трябва да се лекува продължително, а при някои болни и непрекъснато.

Съвременното лечение на затлъстяването цели:

- загуба на телесна маса
- преодоляване на рисковите фактори
- дългосрочно поддържане на телесната маса
- поощряване на активния начин на живот
- подобряване на качеството на живот

St. Roessner подчертава следните стандарти за оценка на качеството на лечението на затлъстяването:

- абсолютна загуба на телесна маса
- скорост на отслабването
- намаляване на свързаните със затлъстяването здравни рискови фактори
- оценка на свързаните със затлъстяването психосоциални рискови фактори

• приемане важността на поддържането на малки загуби на тегло

Goldstein установява, че умерената редукция на телесна маса от 5 до 10% при лица със затлъстяване и инсулинозависим захарен диабет, артериална хипертония или хиперлипидемия води до:

- подобрен гликемичен контрол
- намаляване на кръвното налягане
- подобрен липиден профил
- 20% снижаване на общата смъртност при жени със затлъстяване и свързаните с него здравни състояния

Ефективността на дългосрочното лечение изисква:

- мотивация на пациента да отслабне
  - удовлетворение на пациента от отслабването
  - удовлетворение на пациента от лечението
- Съществуват следните лечебни подходи при затлъстяване:

- диета
- физическа активност
- промяна на навиците
- психологична и социална подкрепа
- фармакотерапия
- хирургическа интервенция

Най-добри резултати се установяват при комбиниране на:

- бедна на мазнини диета
- повишена физическа активност
- фармакотерапия

Медикаментозната терапия с досега известните предимно апетитопотискащи средства не е с добри резултати и е високо рискова поради комбинацията от сърдечносъдова патология (неизменно налична при обезния пациент) и странични действия от страна на сърдечносъдовата система (повишаване на сърдечната честота и артериалното кръвно налягане). Паралелно с това, често се наблюдават странични действия от ЦНС (неспокойствие, повишена възбудимост, безсъние и др.) както и привикване към тези медикаменти. До скоро, с благоприятно лечебно действие при болестно свръхтегло бе известен препаратът dexfenfluramine с изразен серотонинергичен ефект. Установените тежки клапни увреждания при 6 до 12 месечно лечение в комбинация с rhenfermine, станаха причина препаратът да бъде спрял от производство.

Съвсем нов подход (според Sostrom and A.Rissanen революционен) е прилагането на средства с липазопотискаща активност и локално действие в гастроинтестиналния тракт. Тези средства предизвикват медикаментозно провокирана малабсорбция по отношение на мазнините.

До този момент, единственият липазен инхи-

битор, прилаган в клиничната практика, е orlistat – препаратът Xenical на фирмата Hoffmann-La Roche.

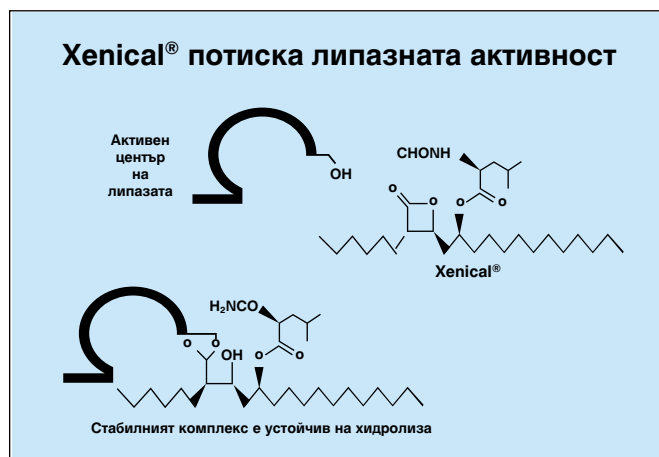
Xenical е мощен, специфичен и дългодействащ инхибитор на стомашно-чревните липази. Терапевтичното му действие се осъществява в лумена на стомаха и тънките черва чрез формиране на ковалентна връзка с активната серинова зона на стомашните и панкреатични липази (фиг.7, 8).

Инактивираният по този начин ензим не може да хидролизират хранителните мазнини под формата на триглицериди до абсорбируеми свободни мастни киселини и моноглицериди. Тъй като непроменените триглицериди не се абсорбират, се получава калориен дефицит с положителен ефект върху контрола на телесното тегло. При това не се налага системно абсорбиране на медукаментата за осъществяване на активността му.

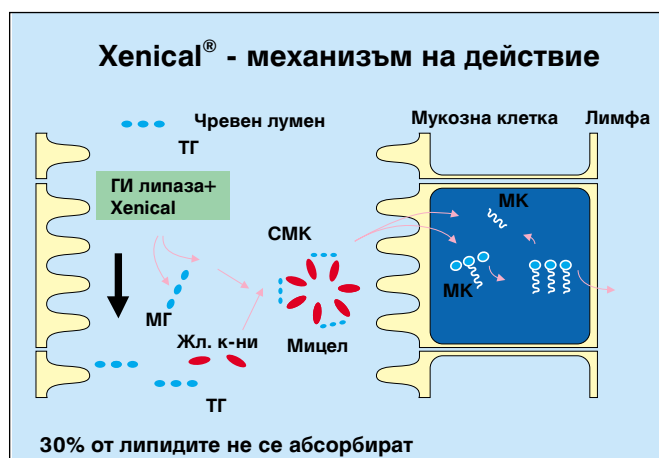
Степента на абсорбиране на orlistat е минимална. Плазмените концентрации на интактен orlistat 8 часа след перорален прием на препарата, са под долната граница на чувствителност на измервателната апаратура ( $< 5 \text{ ng/ml}$ ). Част от orlistat се метаболизира в чревната мукоза като се получават метаболити без значима липазопо-тискаща активност. Приблизително 97% от

приложената доза се екскретира с фекалиите като 83% от нея е непроменен orlistat.

Препоръчаната доза Xenical е една капсула 120 mg с всяко основно хранене (по време на храненето или до един час след това). Ако се пропусне едно хранене, или ако храната не съдържа мазнини, дозата Xenical може да бъде пропусната. Прием на повече от три капсули дневно няма допълнителен ефект върху елиминацията на мазнини с изпражненията (фиг.9). Приблизително около 30% от мазнините остават неусвоени и се изхвърлят с фекалиите. Пациентът трябва да бъде на хранително балансирана, леко хипокалорична диета, съдържаща приблизително 30% калории от мазнини. Дневният прием на мазнини, въглехидрати и белтъци трябва да бъде равномерно разпределен в трите хранения. Дори при дълготрайно лечение с orlistat, не се наблюдава дефицит на мастноразтворими витамини и плазмените им нива остават в референтни граници. Измерванията на мазнини във фекалиите показват, че ефект от приложението Xenical се наблюдава 24-48 часа след прилагането на първата доза. След прекратяване на лечението, фекалното съдържание на мазнини се възстановява до предхождащите нива след 48-72 часа.



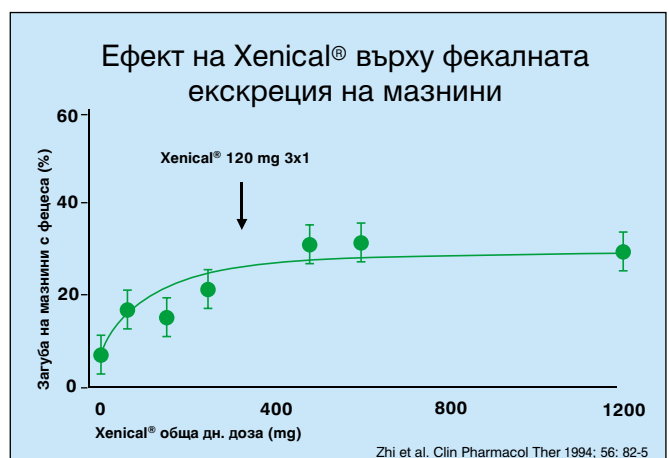
фиг. 7



фиг. 8

Страничните реакции при лечение с Xenical са свързани най-вече с храносмилателната система и са във връзка с фармакологичния ефект на препарата – потискане на абсорбцията на част от приетите мазнини. Най-често се наблюдава флатуленция, понякога с мастно зацапване на бельото, силни напъни, мастни изпражнения, повишен обем на фекалиите и рядко фекална инконтиненция.

Тези явления се наблюдават обикновено в началото на лечението и са еднократни или бързопроходни. За минимализирането им, пациентът трябва да бъде на хранително балансирана, леко хипокалорична диета, съдържаща приблизително 30% калории от мазнини. Дневният прием на маз-



фиг. 9

нини, въглехидрати и белтъци, трябва да бъде равномерно разпределен в трите хранения. Постепенно пациентите свикват да контролират сами обема и съдържанието на консумираната храна и ограничават проявата на странични действия като намират силно изразена корелация между такива прояви и количеството на погълнатите мазнини (фиг.10).

Xenical е противопоказан при пациенти със синдром на хронична малабсорбция и при пациенти с анамнестични данни за алергия към orlistat или някои от другите съставки, съдържащи се в капсулата. Временно се отлага лечението при бременност, кърмене, нестабилно физическо и психическо състояние. Не са известни мутагенни, тератогенни или ембриотоксични свойства. Не е установено дали прониква в кърмата. Поради липсата на значима системна абсорбция, препаратът не взаимодейства с други лекарствени средства и алкохол. Лечението с него е безрисково, но трябва да се провежда под лекарско ръководство за постигане на оптимални резултати и най-вече за поставянето и постигането на реални и

медицински обосновани цели при контрола на телесното тегло. Xenical е показан за продължителен контрол на теглото. В клиничните проучвания пациентите са лекувани до две години.

Лечението с Xenical води до подобрен метаболитен контрол при болните от захарен диабет, подобряване на състоянието на хипертоника, може дори да се редуцира дозата на антидиабетните и антихипертензивни средства (фиг. 11, 12). Ефектите на Xenical върху атерогенните липопротеини са съществено предимство, което не се среща при другите групи антиобезни средства (фиг.13). Препаратът комплексно редуцира тоталния сърдечно-съдов риск. По този начин, лечението с липазен инхибитор може да бъде елемент на доживотна стратегия за поддържане на здравословно телесно тегло (заедно с повишена физическа активност и комплексни промени в стила на живот). Необходимо е разясняване и убеждаване на пациента в съществените предимства на умерената редукция на теглото и продължителния му контрол.

### Ефект на Xenical® върху качеството на живот

На 52 и 104 седмици пациентите, получаващи Xenical® са били:

Сигнификантно по-удовлетворени от лечението ( $p < 0.05$ )

Сигнификантно по-удовлетворени от прогреса на лечението

Със сигнификантно по-малко случаи на "дистрес и затлъстяване" ( $p < 0.05$ )

фиг. 10

### Контрол на гликемията при пациенти със затлъстяване и диабет II тип

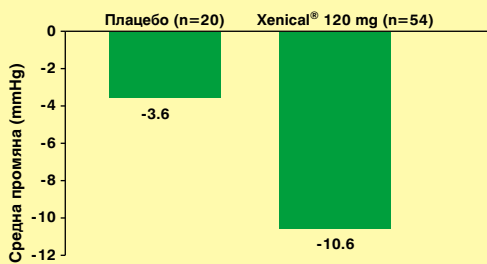
Параметър (% промяна)	Плацебо	Xenical® 120 mg 3п./дн.	p (стойност)
Доза на хипогликемичния агент*	-9.1%	-22.8%	0.019
Глюкоза на гладно	8.2%	0.7%	<0.001
HbA1c	0.2%	-0.3%	<0.001
HbA1c (>8% при рандомизирането)	-0.1%	-0.5%	<0.001

\* Glipizide, gliburide и Glynase са били единствено решените хипогликемични агенти

Hollander PA, et al. Diabetes Care 1998; 21: 1288-1294 ITT population: NM14336

фиг. 11

### Ефект на Xenical® върху диастоличното кръвно налягане при високорискови пациенти\* след 1 година

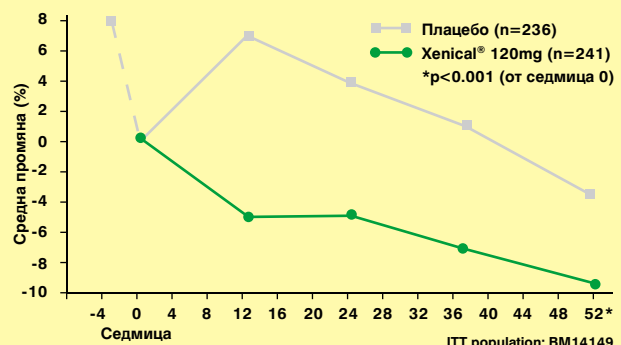


\*ДКН  $\geq 90$ mmHg при рандомизирането

ITT population: NM14185

фиг. 12

### Ефект на Xenical® върху LDL - холестерол



ITT population: BM14149

фиг. 13