



**СПБГУ, ПСПБГМУ им. И.П.Павлова**



# **ОЖИРЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С ХБП С5Д: ПАРАДОКСЫ И ЗАКОНОМЕРНОСТИ**

**А.Ш.Румянцев**

*Дни нефрологии в Санкт-Петербурге*

*18.05.2017*

*Санкт-Петербург*



# Факторы риска хронической болезни почек

## Сердечно-сосудистые заболевания

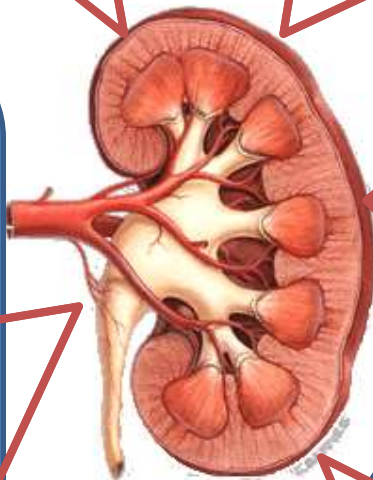
- Артериальная гипертензия
- Распространенный атеросклероз
- Сердечная недостаточность

## Нарушения обмена веществ

- Сахарный диабет
- Ожирение
- Дислипидемия
- Нарушения пуринового обмена

## Образ жизни, характер питания и вредные привычки

- Табакокурение
- Употребление наркотиков
- Злоупотребление алкоголем
- Злоупотребление обезболивающими препаратами (самолечение)
- Злоупотребление пищевыми добавками
- Злоупотребление белковой пищей или БЭН
- Профессиональные контакты с органическими растворителями, солями тяжелых металлов и др. токсинами
- Малоподвижный образ жизни



## Другие заболевания

- Аутоиммунные болезни
- Хронические вирусные и бактериальные инфекции
- Злокачественные опухоли
- Обструктивные заболевания мочевых путей
- Перенесенное острое повреждение почек
- Нефропатия беременных
- Перенесенные хирургические операции на почках

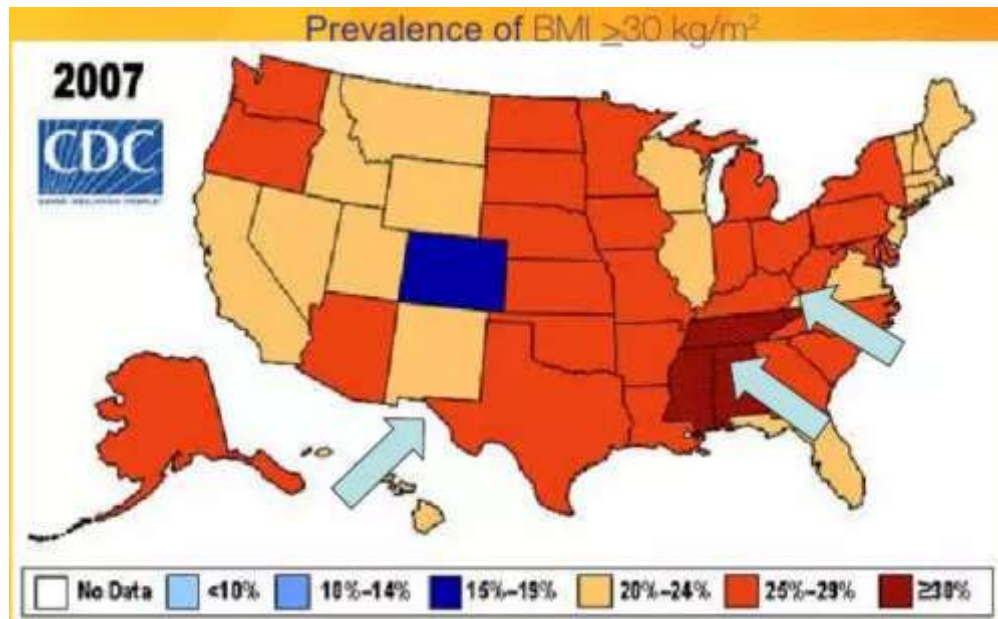
## Демографические показатели

- Возраст старше 50 лет
- Мужской пол
- Принадлежность к этническим меньшинствам
- Низкий социальный и образовательный уровень

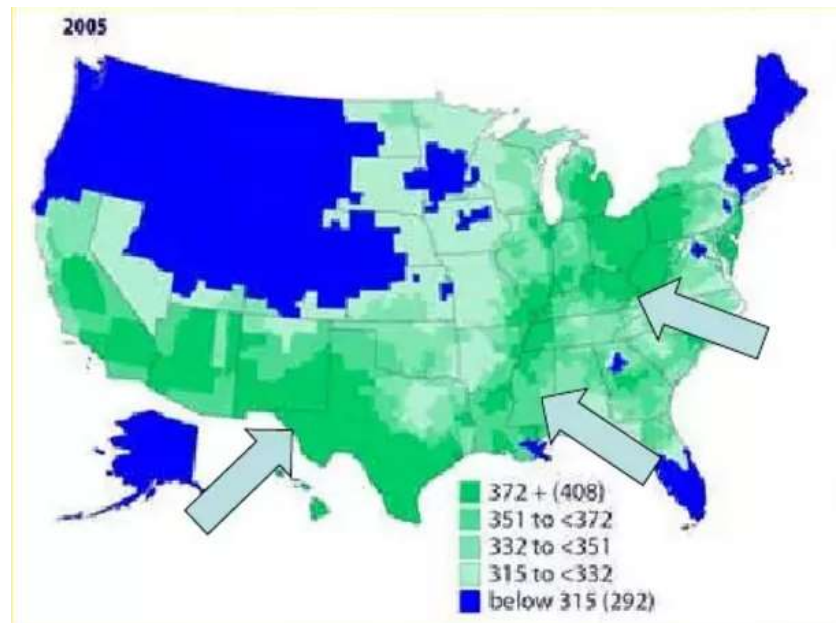
## Наследственность и нарушения развития

- Заболевания почек, сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет у родственников I линии
- Нарушения внутриутробного развития, гипотрофия при рождении
- Аплазия, гипоплазия почки

## Распространенность ожирения (А) и ХБП (Б) в США



А. Ожирение



Б. ХБП

## ТЕРМИНОЛОГИЯ

**ОЖИРЕНИЕ** – избыточное содержание жира в организме, которое может наносить вред здоровью [ВОЗ, 2010].

**ОЖИРЕНИЕ** – хроническое рецидивирующее полиэтиологическое заболевание, характеризующееся избыточным отложением жира в организме [*Global Burden of Disease Study 2013*].

## КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

1. **ожирение с нормальной массой тела** (Normal weight obesity – NWO):

нормальный ИМТ + ↑% содержания жира (Биоимпеданс)/  
индекс массы жира  $\geq 8.3 \text{ kg/m}^2$  (М) или  $\geq 11.8 \text{ kg/m}^2$  (Ж)

[*Marques-Vidal P. et al Eur J Nutr 2008; 47: 251-257*]:

нормальный ИМТ + сумма складок над трицепсом и под  
ключицей >90 персентиля [*Madeira FB et al. PLoS One 2013; 8:  
e60673*]

2. **метаболически здоровое ожирение** (metabolically obese  
normal weight (MONW):

↑ жировой МТ + нормальный метаболический профиль +  
↑ чувствительность к инсулину [*Karelis AD. et al Diabetes Metab  
2004; 30: 569-572*]

## КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

### 3. **Метаболическое ожирение с нормальной МТ** (Metabolically obese but normal weight – MONW):

ИМТ < 26.3 kg/m<sup>2</sup> + ↑ чувствительность к инсулину + ↑ жировой МТ > 20% выше нормальных значений или %жира > 16% выше нормальных значений (двойная Rg абсорбциометрия [Dvorak RV et al. *Diabetes* 1999; 48: 2210-2214])

Нормальный ИМТ + ↑ чувствительность к инсулину + висцеральное ожирение/↓ ЛПВП/↑ ТГ/↑ глюкозы натощак/ АГ [Succurro E et al. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 1881-1886]

↑ окружности талии (Ж 73.1-75.5, М 85.1-88.0 см), ↑ HbA1c 5.3-6.1%, ↑ ТГ 1.11-1.47 mmol/L, ↑ hsCRP 0.51-0.81 mg/L, ↓ ЛПВП 1,28-1,49 ммоль/л, ↓ адипонектина 6.32-8,25 µg/L [Eckel N et al. *Metabolism* 2015; 64: 862-871]

## КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

### 4. Метаболически нездоровое ожирение (Metabolically unhealthy obese – MUO)

ИМТ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, а % содержания жира  $> 30\%$  нормальных значений,  $\uparrow$  висцерального жира + МС/СД 2/клинические признаки атеросклероза [*Alberti KG et al. Lancet 2005; 366: 1059-1062*]



**АДИПОЗОПАТИЯ** – термин, предложенный в противовес различным классификациям ожирения [*Bays H et al. Future Cardiol. 2005;1:39–59*]

Адипозопатия вызвана положительным балансом калорий, возникающим в результате высококалорийного питания и малоподвижного образа жизни у генетически предрасположенных и экологически чувствительных людей.

Морфологическими особенностями адипозопатии являются

- нарушения пролиферации или дифференциации адипоцитов,
- эктопическое отложение жира
- неадекватное кровоснабжение растущей жировой ткани.

Это является причиной развития неблагоприятных эндокринных и иммунных реакций, ведущих к метаболически обусловленным заболеваниям. Как метаболическому заболеванию адипозопатии обычно сопутствуют увеличение концентрации свободных жирных кислот, аномальный характер секреции ее специфических регуляторных молекул – адипокинов и провоспалительных цитокинов; анатомически это проявляется как в виде гипертрофии адипоцитов, так и гиперплазии ЖТ. При этом ткань может активно накапливать липиды и растворенные в них липофильные поллютанты.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОЖИРЕНИЯ

### Изменения связанные с массой тела

- Дегенеративные заболевания суставов
- Стрии
- ↓ ФВД
- ↑ внутрибрюшного давления
- Ограничения мобильности

### Физиологические изменения

- Гиперкинетический тип гемодинамики
- ↑ ОЦК
- ↑ АД
- Гипертрофия миокарда
- Диастолическая дисфункция
- МС

### Провоспалительный фенотип

- Атеросклеротическое поражение интимы сосудов
- Протромботический статус:
  - ✓ ↑ фибриногена
  - ✓ ↓ депрессия фибринолиза
  - ✓ ↑ АТ III
  - ✓ ↑ ингибитора активатора плазмина
  - ✓ ↑ вязкости крови

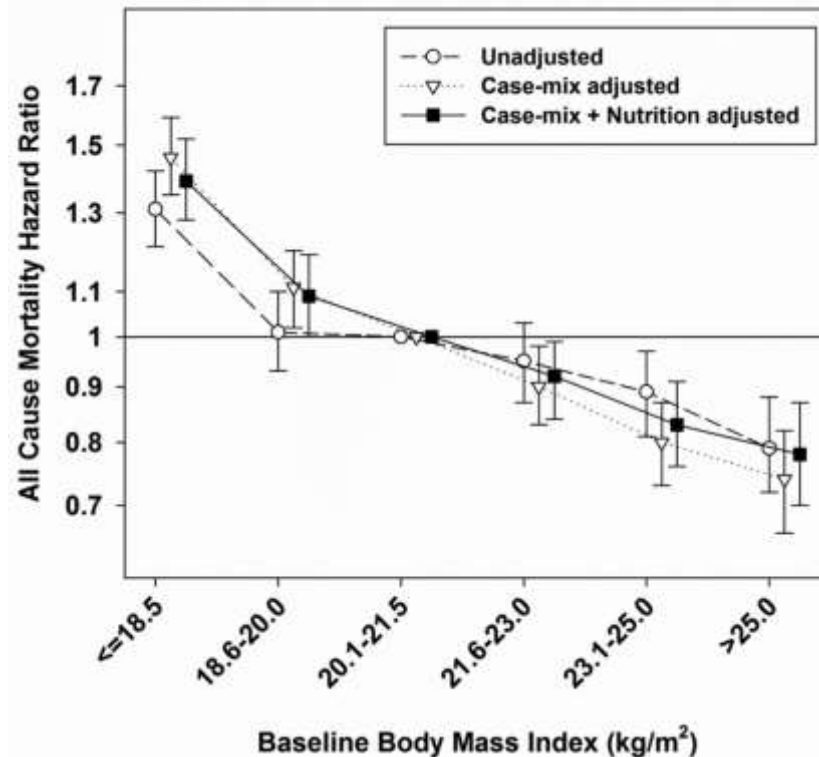
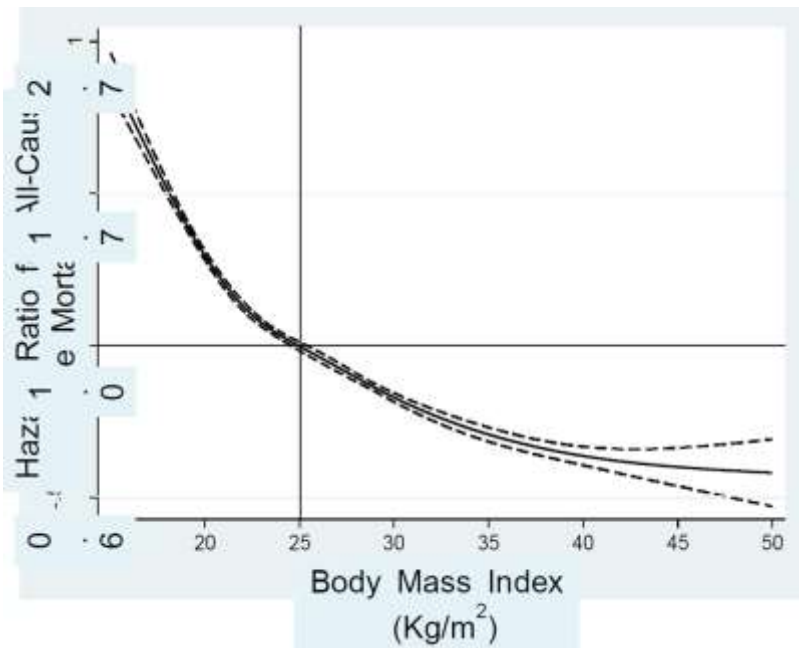
*De Lorenzo A. et al. World J Gastroenterol. 2016 с изм.*



# ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА – ОСНОВНОЙ ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ ИЗБЫТОЧНОСТИ ЖИРОВОЙ МАССЫ ТЕЛА

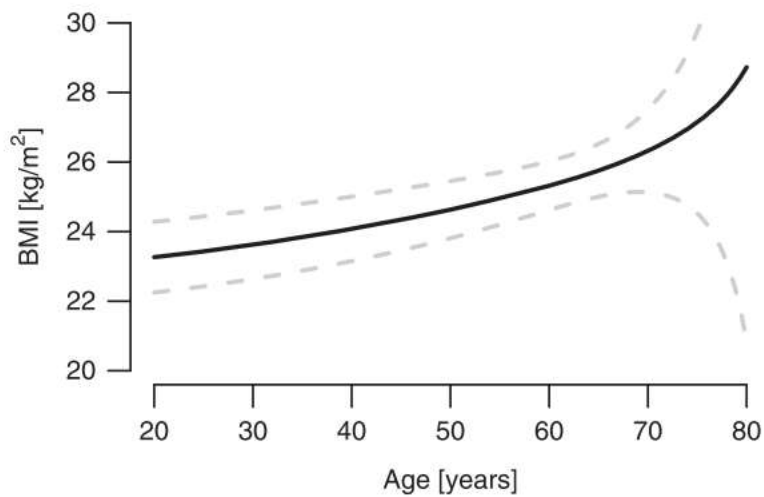


*Ламбер Адольф Жак Кетле* (1796-1874) бельгийский математик, астроном, метеоролог, социолог. Один из родоначальников научной статистики. Изучал результаты измерения объема груди, роста и МТ шотландских солдат, рекрутов французской армии, и пришел к выводу, что отклонения этих показателей от средней величины подчиняются тем же законам, что и выпадение определенных комбинаций игральных костей или распределение пулевых отверстий вокруг центра мишени. Индекс предложил в 1832г  
С 1972 г используют термин ИМТ, предложенный А.Кейс [Keys A et al. J Chronic Dis 1972; 25: 329–343] и правильно было бы называть его «Индекс Кетле-Гульда-Каупа».

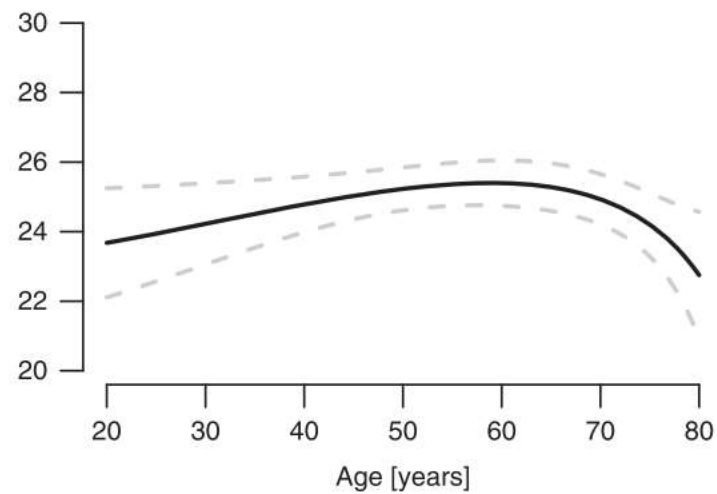


Ассоциация ИМТ и смертности у 121.762 ГД больных в США в течение 5 лет (июль 2001–июнь 2006). По оси Y – ОШ общей смертности скорректированной по возрасту, полу, СД, длительности ГД, системе страхования, семейному положению, остаточной функции почек, дозе диализа, Нв, альбумину, трансферрину, ферритину, кальцию, флосфату, бикарбонату, лейкоцитам, лимфоцитам, потреблению пищевого белка Park J. et al., Prog Cardiovasc Dis. 2014; 56(4): 415–425.

# ВЗАИМОСВЯЗЬ ИМТ СО СМЕРТНОСТЬЮ



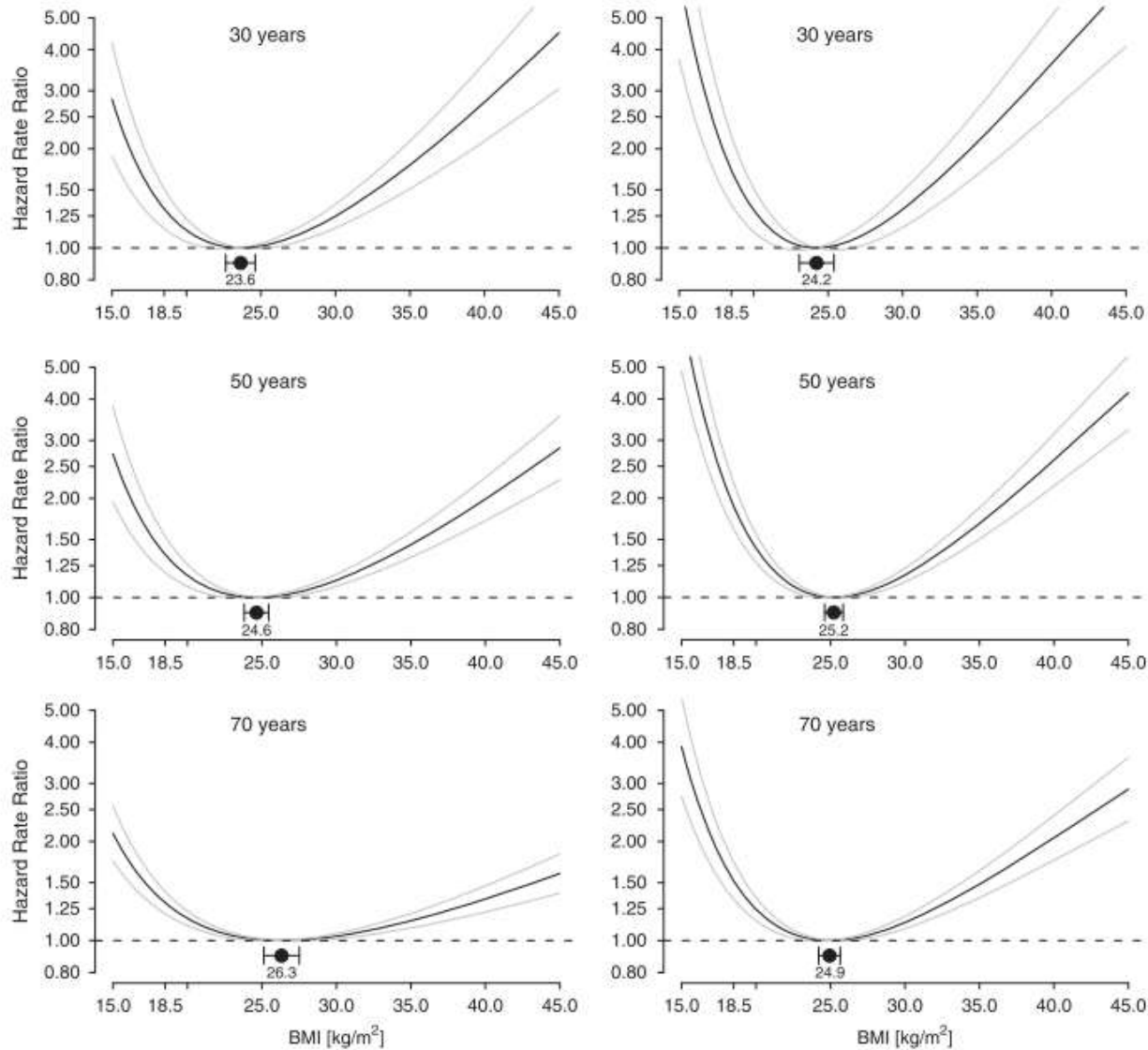
Ж=76590



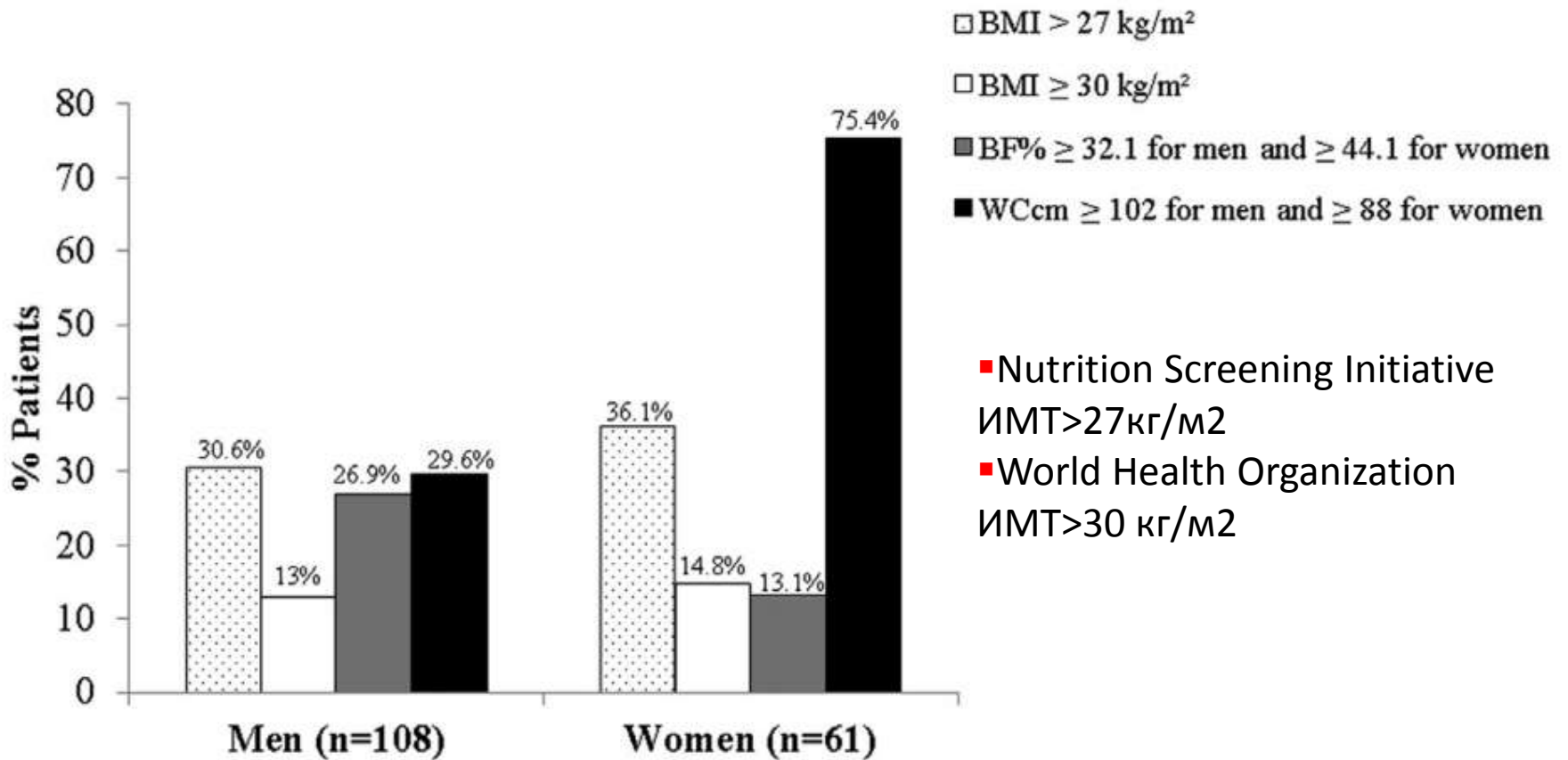
М=53314

*Peter RS et al. International Journal of Obesity (2015) 39, 530-534*

# РИСК СМЕРТИ И ИМТ



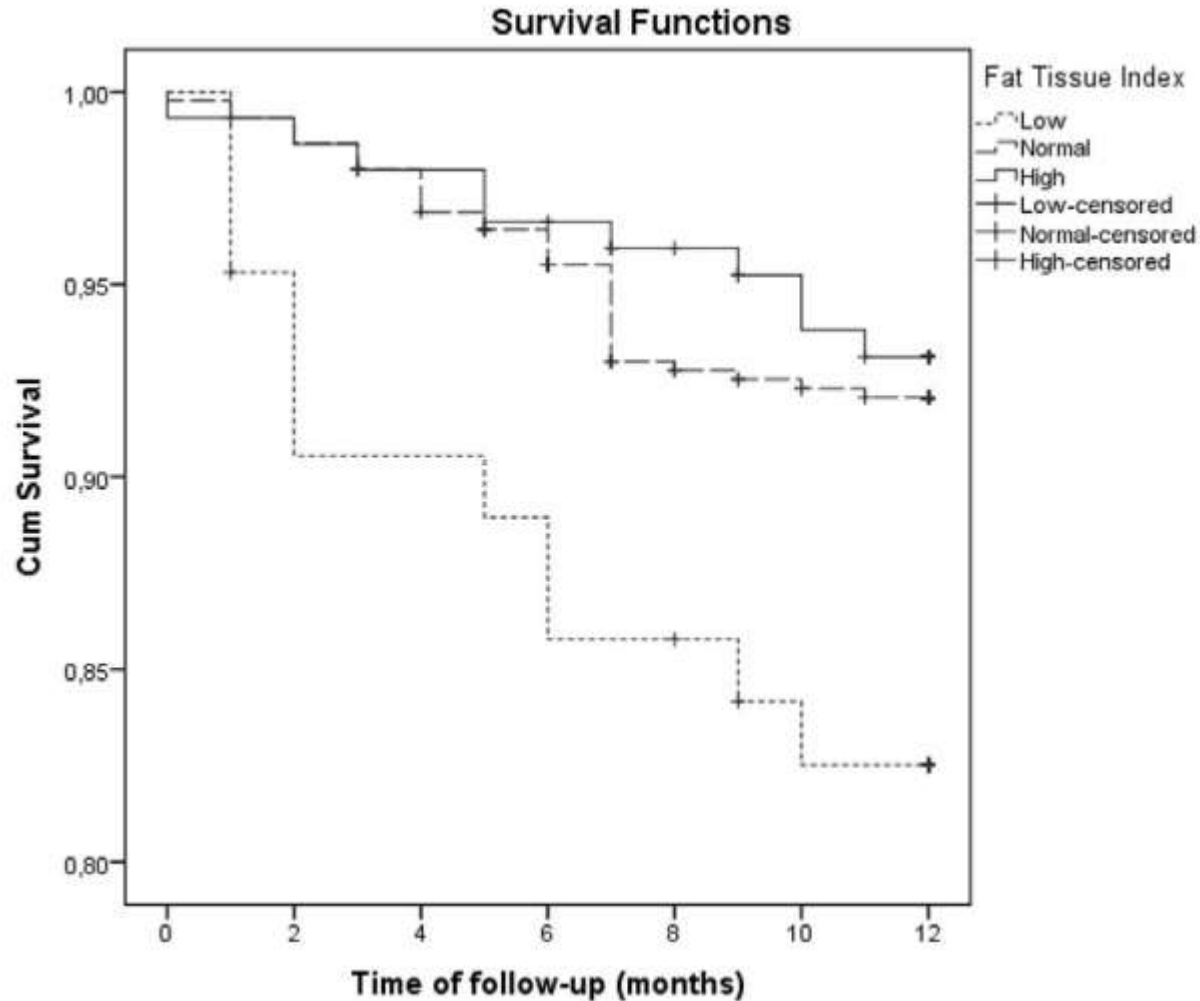
# ОЖИРЕНИЕ У ЛИЦ СТАРШЕ 70 ЛЕТ НА ГД



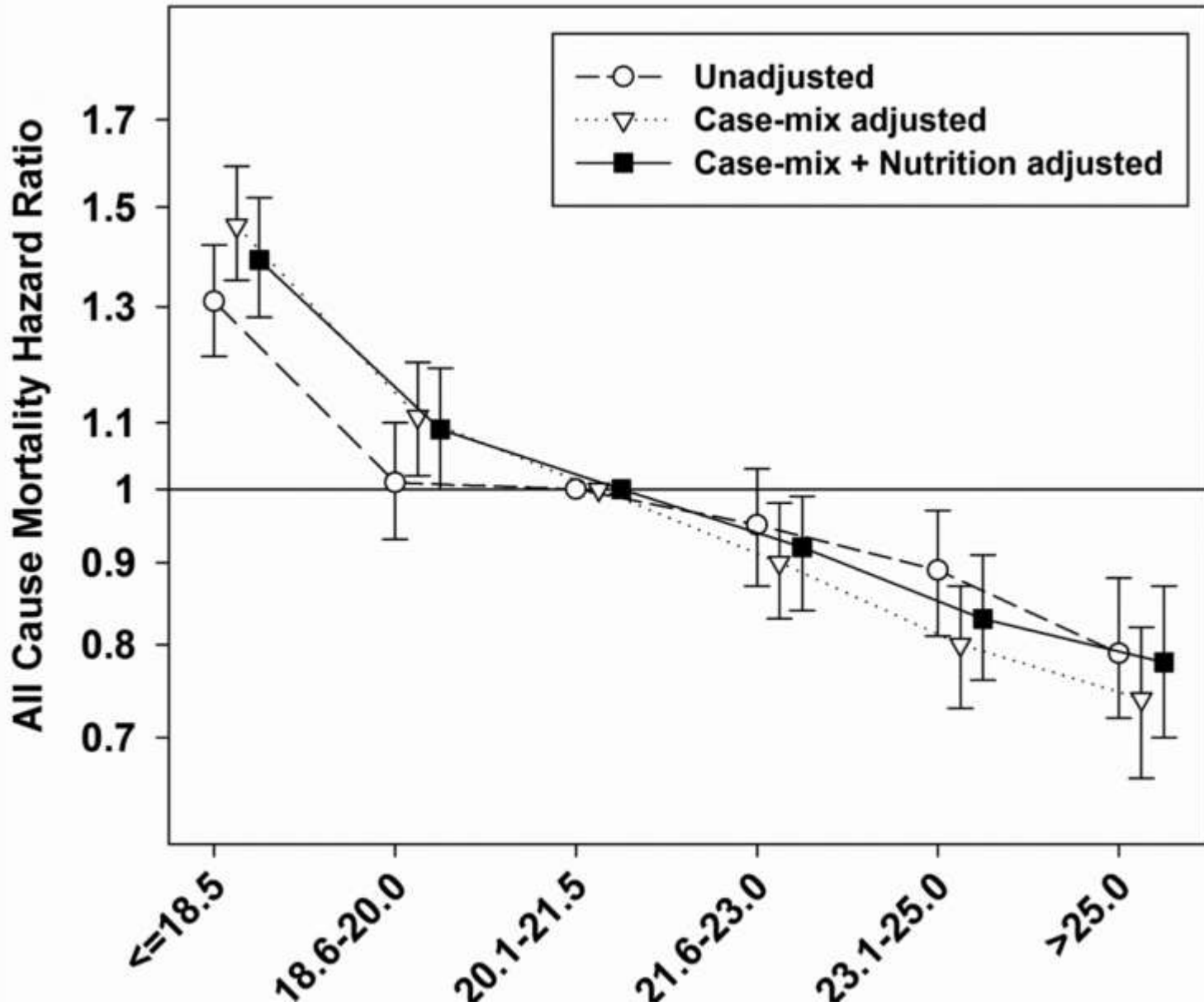
Rodrigues J et al. J Ren Nutr. 2016 Mar;26(2):65-71



# ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЖИРОВОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ, N=697



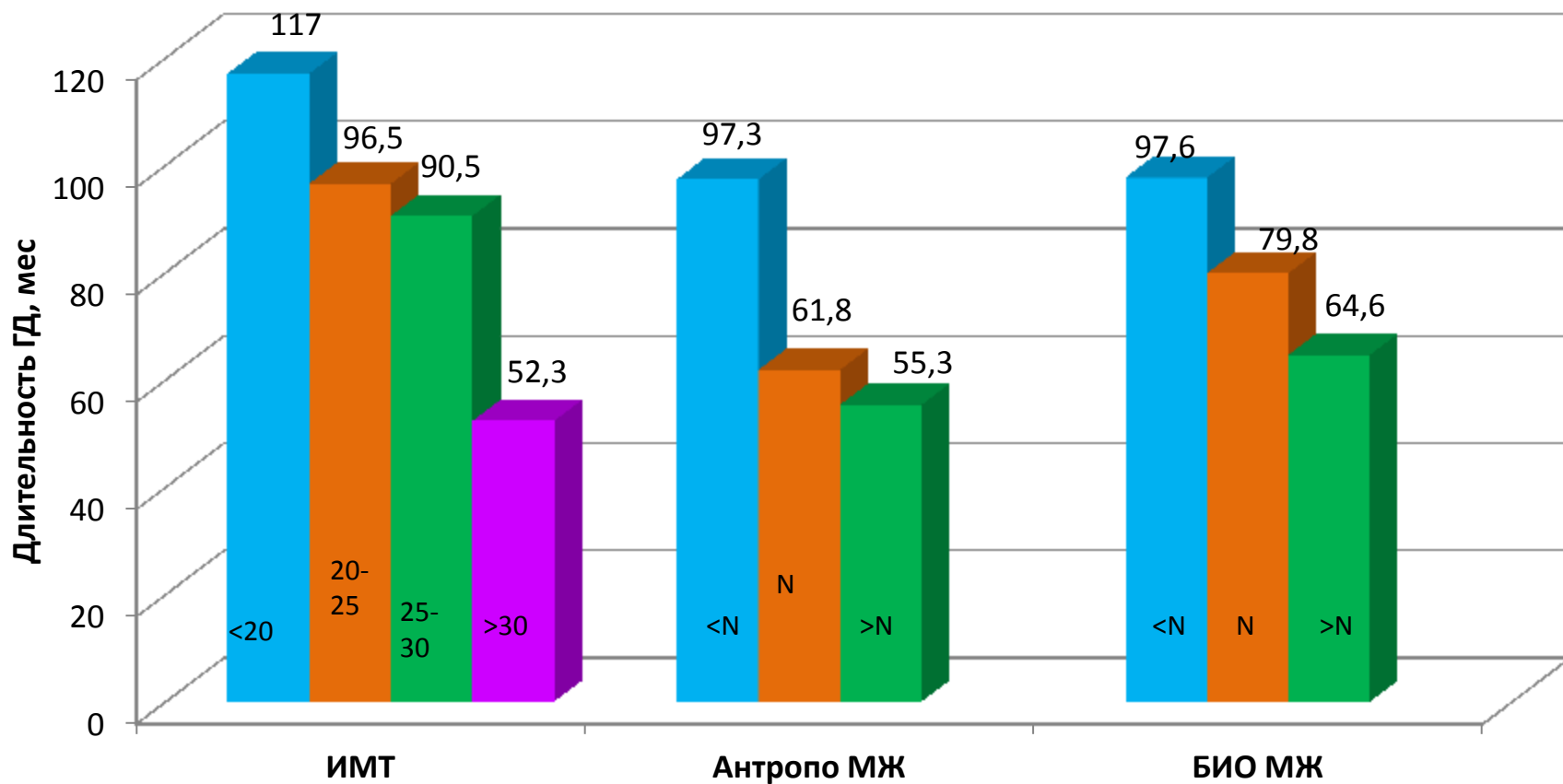
Caetano C et al. J Ren Nutr. 2016 Mar;26(2):81-6



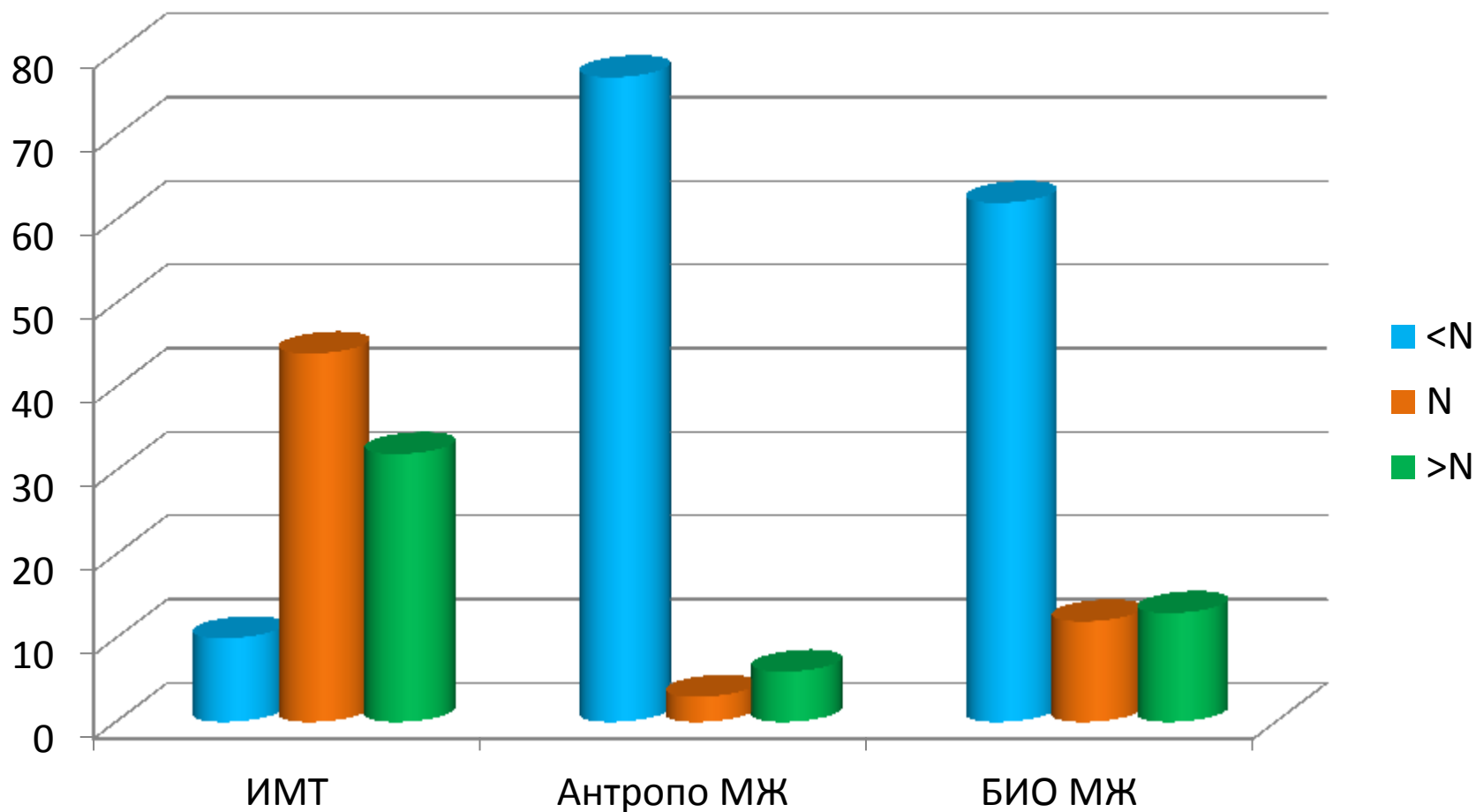
N=20.818

# Доля жировой массы в зависимости от длительности гемодиализа

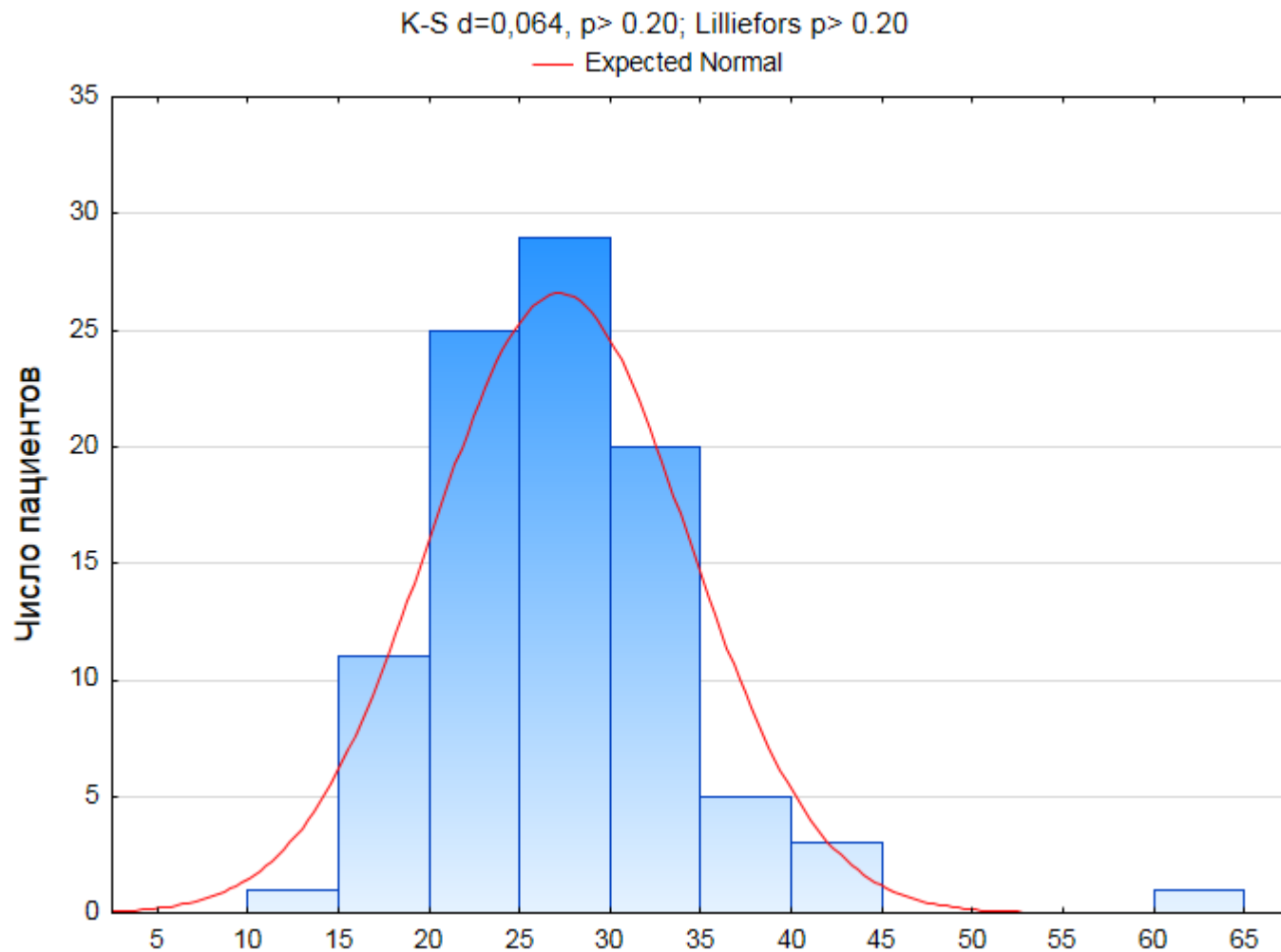
■ n=10 ■ n=44 ■ n=24 ■ >30



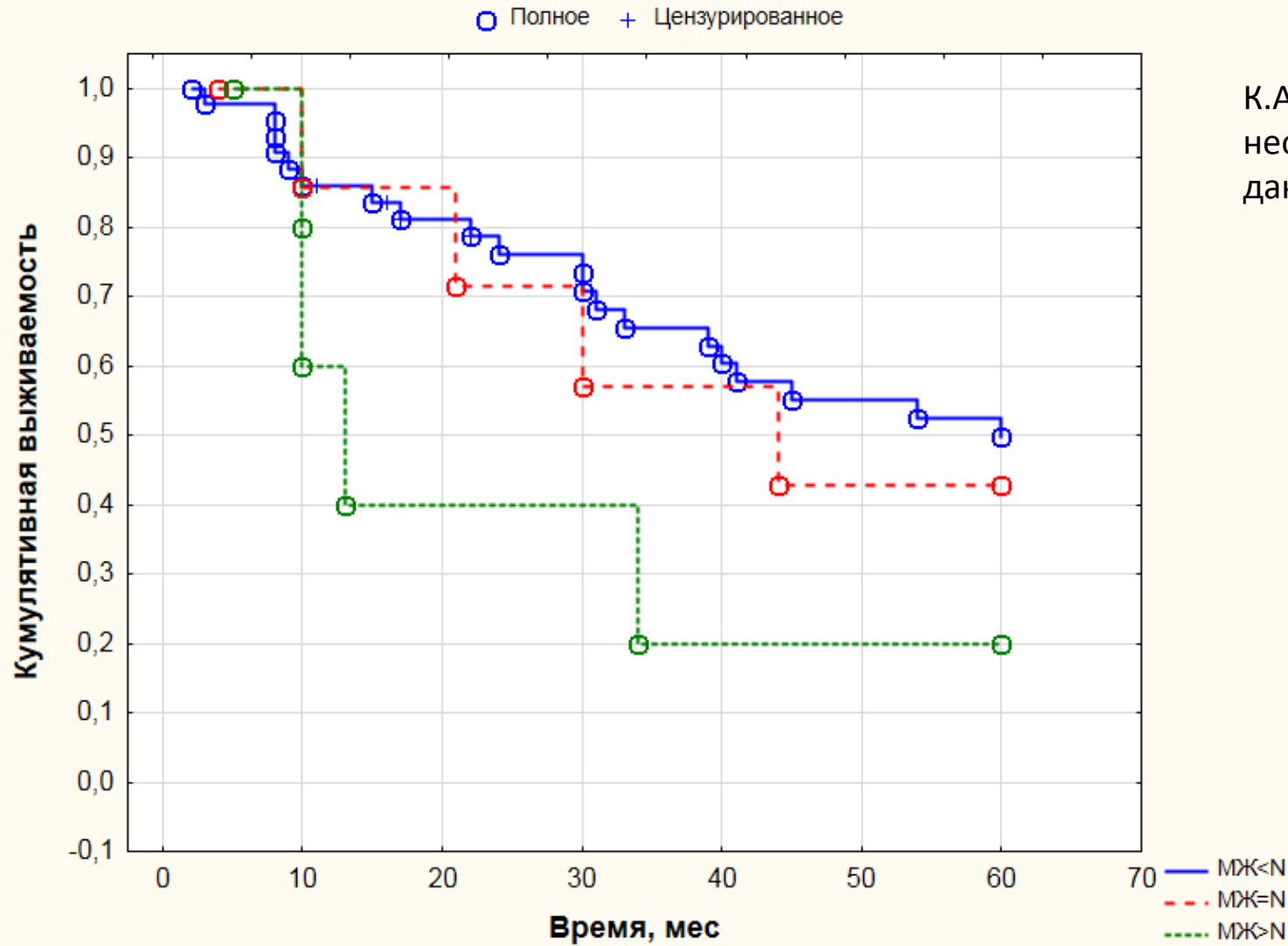
## Распределение больных при диагностике ожирения в зависимости от метода исследования



# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГД ЦЕНТРОВ СПБ В ВЗАВИСИМОСТИ ОТ ИМТ, N=505



# Взаимосвязь МЖ, % (биоимпеданс) и 5-летней выживаемости, метод Карлан-Меиер $\chi^2 = 6,752$ $p = 0,035$



К.А.Вишневский,  
неопубликованные  
данные

## ГИПОТЕЗЫ, ОБЪЯСНЯЮЩИЕ МЕХАНИЗМ «ПАРАДОКСА ОЖИРЕНИЯ»

**1. Большая стабильность гемодинамики, меньшая чувствительность к колебаниям АД** (относительная гиповолемия, неадекватная доза антигипертензивных препаратов, т.п.) ( Horwich et al . J Am Coll Cardiol 2001;38:789-9).

### **2. Рецепторы к TNF $\alpha$**

Жировая ткань синтезирует растворимые рецепторы к TNF $\alpha$ . TNF $\alpha$  стимулирует синтез эндотелина и NO, молекул адгезии, ИЛ1 и ИЛ6. Растворимые рецепторы к TNF $\alpha$  связывают TNF $\alpha$ . Циркулирующий TNF $\alpha$  связывается с растворимым рецептором и pAdipose tissue produces soluble tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  receptors ( Feldman et al. J Am Coll Cardiol 2000; 35:537-544),

### **3. Нейрогормональные изменения при ожирении**

Повышенная активность симпатической и РААС - факторы неблагоприятного прогноза при СН и гипергидратации. Концентрация адреналина и ренина при проведении тредмил-теста выше у пациентов с нормальным ИМТ. (Weber MA et al. J Am Coll Cardiol 2001; 37:169 -174)

## ГИПОТЕЗЫ, ОБЪЯСНЯЮЩИЕ МЕХАНИЗМ «ПАРАДОКСА ОЖИРЕНИЯ»

### 4. Эндотоксин-липопротеиновая гипотеза

У лиц с гипергидратацией концентрация липополисахарида (ЛПС) повышена выше общей популяции. У больных с ожирением на ГД выше уровень ХС, который может нейтрализовать циркулирующий ЛПС, и, следовательно, ↓ активность системного воспаления, как фактора способствующего прогрессированию атеросклероза.

### 5. Синдром белково-энергетической недостаточности.

Пациенты с избыточной массой тела более устойчивы к развитию БЭН, и соответственно к вторичным инфекциям. В случае острого заболевания будут быстрее восстанавливаться.

### 6. Обратная зависимость

Обратная зависимость - возможный источник предвзятости. Коморбидные состояния ускоряют процесс ↓ массы тела и способствуют более высокому уровню смертности. На этом фоне ожирение может выглядеть едва маркером хорошего здоровья.



## ГИПОТЕЗЫ, ОБЪЯСНЯЮЩИЕ МЕХАНИЗМ «ПАРАДОКСА ОЖИРЕНИЯ»

### **7. Погрешность при оценке выживаемости.**

Большинство пациентов с ХБП умирают до начала ЗПТ. Поэтому пациенты на ГД представляют группу естественного отбора.

### **8. Несоответствие конкурентных факторов риска**

Пациенты с ожирением нередко имеют серьезные конкурирующие заболевания (например, сахарный диабет), которые могут стать причиной смерти до снижения МТ.

## КОНТРАРГУМЕНТЫ ПРОТИВ «ПАРАДОКСА ОЖИРЕНИЯ».

[Kapoor JR, Heidenreich PA. Am Heart J 2010; 159 : 75 -80; Oreopoulos A et al. J Card Fail 2010; 16 : 867 – 872].

1. Большинство исследований «парадокса ожирения» носят ретроспективный характер.
2. Пациенты с ожирением могут раньше попадать под наблюдение врача.
3. Противоречивые результаты были получены при использовании альтернативных методов оценки жировой ткани, например, при двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии [Oreopoulos A et al. Mayo Clin Proc 2010; 85 : 609 – 617]
4. Пациенты с ожирением могут получать более адекватную кардиальную терапию из-за более высокого уровня артериального давления.
5. У пациентов с ожирением на ГД снижена ктивность РААС, что может содействовать улучшению прогноза.

## ВЫВОДЫ

1. Ожирение у больных на гемодиализе реальность, а не миф
2. Необходим консенсус по поводу терминологии и методов оценки МТ
3. Только после этого можно будет обсуждать плюсы и минусы избыточной массы тела и ожирения

**Спасибо за внимание**