

А.С. Аметов

ОЖИРЕНИЕ

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД
НА ПАТОГЕНЕЗ И ТЕРАПИЮ

Том
I



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	6
Авторский коллектив	7
Список сокращений и условных обозначений	9
Глава 1. Ожирение. <i>А.С. Аметов</i>	11
Глава 2. <i>Diabetes mellipidus</i> Роль и место липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. <i>А.С. Аметов, Е.А. Тертычная</i>	83
Глава 3. Управление липотоксичностью при сочетании сахарного диабета 2-го типа и висцерального ожирения. <i>А.С. Аметов, Л.Л. Камынина, В.М. Литвиненко</i>	132
Глава 4. Роль микробиоты в организме человека. <i>А.С. Аметов, Д.Г. Гусенбекова</i>	158
Глава 5. Инкретины и антиинкретины в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. <i>А.С. Аметов, Д.Г. Гусенбекова</i>	196
Глава 6. Особенности ожирения у мужчин. <i>А.С. Аметов, Л.Л. Камынина, О.А. Рождественская, Е.Ю. Пашкова</i>	231
Глава 7. Современная стратегия диетотерапии при ожирении. <i>Х.Х. Шарафетдинов, О.А. Плотникова</i>	266
Глава 8. Метаболические аспекты религиозного поста. <i>А.С. Аметов, Л.Л. Камынина, З.Г. Ахмедова</i>	295
Глава 9. Профилактика ожирения и его последствий. <i>А.С. Аметов, Л.Л. Камынина, В.М. Литвиненко</i>	319
Глава 10. Дефицит микронутриентов при ожирении. <i>О.П. Пьяных</i>	345
Предметный указатель	380

Глава 1

ОЖИРЕНИЕ

А.С. Аметов

В настоящее время ожирение приобрело масштабы мировой эпидемии, и это огромная проблема как для человека, так и для общества в целом. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на нашей планете насчитывается более 1,6 млрд лиц старше 15 лет, имеющих избыточную массу тела [индекс массы тела (ИМТ) 25,0–29,0 кг/м²], и более 500 млн человек, страдающих ожирением (ИМТ >30,0 кг/м²).

Так, распространенность ожирения в США составляет 56%, в Великобритании — 52%, в Израиле — около 50% женщин и 60% мужчин имеют избыточный вес или ожирение. Следует особо подчеркнуть, что Россия по этому показателю существенно не отличается от вышеперечисленных ведущих стран.

В европейских странах процент лиц с ожирением отличается, имея наименьшие показатели во Франции и Швейцарии. Однако даже по самым скромным консервативным подсчетам около 50% всех жителей западного мира имеют или избыточную массу тела, или ожирение, причем распространенность заболевания постоянно увеличивается.

В этой связи необходимо обратить внимание на данные М. Lean, представившего ситуацию с ожирением в европейских странах (рис. 1.1).

Как видно из данных, представленных на рис. 1.1, только 25% взрослого населения европейских стран не имеют проблем с избыточным весом. Важно отметить, что 10–15% больных ожирением в европейской популяции нуждаются в постоянной медицинской помощи, а это диктует необходимость постоянного привлечения бюджета. Следовательно, пациенты, страдающие тяжелыми заболеваниями, могут недополучить также крайне важную для них медицинскую помощь!

Причем эксперты ВОЗ предполагают практически двукратное увеличение количества лиц с ожирением к 2025 г., что по сравнению

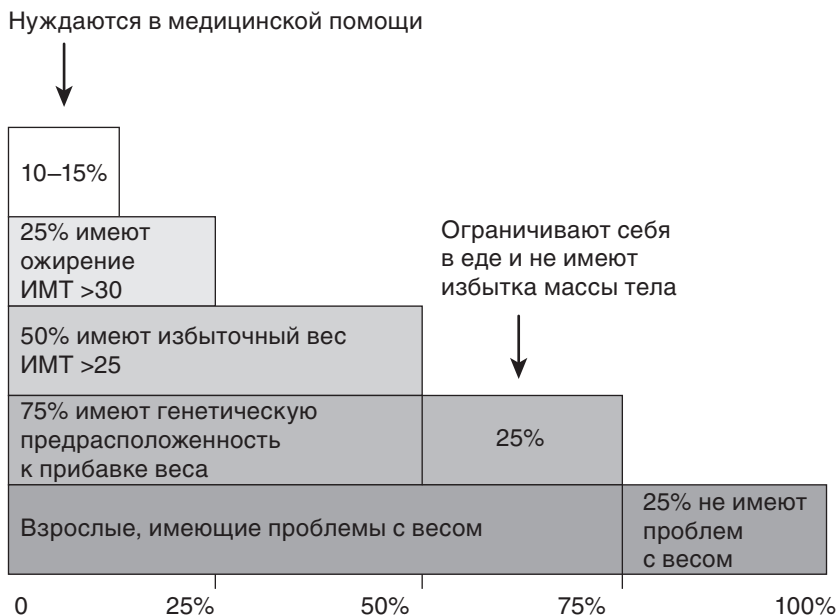


Рис. 1.1. Соотношение взрослых лиц, имеющих проблемы с избыточной массой тела, в общей популяции

с данными за 2000 г. составляет 45–50% взрослого населения США, 30–40% — Австралии, Великобритании и более 20% населения Бразилии.

Необходимо подчеркнуть особо: до недавнего времени ожирение в основном ограничивалось промышленно развитыми странами, в настоящее время его распространенность растет и в городских центрах стран с развивающейся экономикой.

Действительно, не будет преувеличением классифицировать ожирение как одну из основных проблем здравоохранения во всем мире, в настоящее время достигающую эпидемических значений.

К 2025 г., по прогнозам экспертов ВОЗ, количество лиц с ожирением увеличится практически в 2 раза. Высокие темпы роста и широкая распространенность данного заболевания позволили назвать ожирение новой неинфекционной эпидемией. В России уже сейчас распространенность избыточной массы тела/ожирения составляет 46,5% среди мужчин и 51,7% среди женщин. Эта цифра неуклонно растет, и сегодня по распространенности ожирения мы приближаемся к лидерам печального рейтинга, в частности к США (рис. 1.2, см. цв. вклейку).

В этой связи следует обратить внимание на данные, представленные на рис. 1.3–1.5 (см. цв. вклейку), свидетельствующие о чрезвычайной опасности ожирения и прямой зависимости между повышением риска смертности и увеличением массы тела (McTigue et al.).

Для того чтобы описать тесную взаимосвязь между ожирением и сахарным диабетом (СД) 2-го типа, Итон Симпсон в 1973 г. придумал термин «diabetesity». Данные статистики шокируют: от «diabetesity» страдают более 1 млрд человек во всем мире, включая 100 млн американцев, из них 50% старше 65 лет. Смертность от осложнений диабета в мире составляет примерно 4,9 млн человек ежегодно, причем у более 425 млн человек подтвержден диагноз СД. В соответствии с текущей статистикой, к 2020 г. «diabetesity» станет ведущей причиной хронической заболеваемости и смертности в мире. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 г. 3/4 из 900 млн пациентов, страдающих СД, придется на развивающиеся страны.

Несмотря на то что изображения людей, страдающих ожирением, можно найти в культуре всех великих цивилизаций, нынешняя эпидемия ожирения развивается на протяжении последних 100 лет. Почему это происходит? Очевидно, важную роль в этом процессе играет промышленная революция: механизация труда, развитие транспорта и неограниченное количество пищи привели к повышению потребления калорий в общей популяции.

В конце XVIII в. благодаря новым технологическим разработкам во всем мире стали происходить социально-экономические и культурные изменения. Обращает на себя внимание тот факт, что начиная с этого времени численность населения нашей планеты выросла почти в 6 раз! Механизация обрабатывающей промышленности и сельского хозяйства привела к значительному увеличению сельскохозяйственных и производственных мощностей. Кроме того, стало возможно хранить продукты в течение длительного времени. Впервые в истории человечества еда стала доступным для многих ресурсом.

Понимая всю опасность, которую таят ожирение и избыточная масса тела, хотелось бы привести высказывание известного ученого Г.А. Вгау, 1998: «Ожирение — бомба замедленного действия, которую следует обезвредить».

Следует подчеркнуть, что в то время распространенность ожирения (ИМТ >30,0 кг/м²) составляла 20% у мужчин и 24,9% у женщин. *В настоящее время распространенность ожирения составляет 33,5% у мужчин и 36,1% у женщин!*

Важно отметить: в 2015 г. в предисловии к журналу «Diabetes Care» этот автор написал, что за 17 лет было сделано крайне мало, чтобы предотвратить «взрыв бомб» — **ожирение и СД!**

1.1. ЖИРОВАЯ ТКАНЬ. РЕВОЛЮЦИОННЫЕ ОТКРЫТИЯ

Следует особо подчеркнуть, что за последние 20 лет наши представления о жировой ткани существенно изменились (рис. 1.6, см. цв. вклейку).

Так, до 1980 г. жировая ткань представлялась как ткань, отвечающая за хранение энергии, теплоизоляцию и, наконец, защиту органов (жировая подушка). В 1994 г. были сделаны важные открытия — лептин, адипонектин, адипсин. Причем лептин был назван молекулой десятилетия. Ученые в то время посчитали, что ничего более интересного, чем лептин, не было открыто.

И наконец в 2015 г. мы узнали, что адипоциты производят и секретируют более 600 (!) адипокинов, метаболитов, сфинголипидов и т.д. В связи с этим адипоцит был назван профессиональной секреторной клеткой (рис. 1.7, см. цв. вклейку).

В настоящее время выделяют 3 (!) типа жировой ткани: белую, бурую (коричневую) и бежевую (рис. 1.8, см. цв. вклейку).

Важно отметить, что все 3 типа жировой ткани имеют разные линии происхождения и выполняют различные метаболические функции. Вышесказанное означает очень важный, принципиальный для нас факт: каждый тип жировой ткани *имеет свое предназначение, свою специализацию, и она не измеряется килограммами!*

Белая жировая ткань (БЖТ) в человеческом организме является основным местом запаса избыточной энергии. Она состоит из адипоцитов, внеклеточного матрикса, сосудов, нервов и других типов клеток: преадипоцитов, фибробластов, стволовых клеток и иммунных клеток, таких как макрофаги и Т-лимфоциты. Жировая ткань секретирует большое количество биологически активных пептидов, известных под общим названием адипокины.

БЖТ — это белые адипоциты, высокоспециализированные клетки, являющиеся основной составляющей жировой ткани у человека. В первую очередь БЖТ предназначена для создания запасов энергии; она в основном состоит из триглицеридов (ТГ), которые, в свою очередь, являются наиболее эффективной формой сохранения энергии. Белые адипоциты имеют форму круглой печати и могут быть легко выделены

вследствие их способности держаться на поверхности, отличающей их от других типов клеток.

БЖТ осуществляет долгосрочное резервирование энергетического топлива, аккумулируя его в подкожном депо в периоды непринятия пищи. Действие БЖТ сравнимо с действием термоса.

БЖТ играет большую роль в метаболической регуляции энергетического равновесия и сосудистого гомеостаза. Однако это не пассивный проводник для сохранения и расходования энергии, отвечающий за сдвиги в энергетическом балансе. Если необходима энергия, она берется не из циркулирующего топлива или запасов углеводов, а мобилизуется из БЖТ через процессы липолиза и расщепления ТГ в глицерин и неэстерифицированные жирные кислоты (ЖК). Эти процессы происходят при участии симпатической нервной системы, регулирующей липолиз. Хотя следует отметить, что убедительных данных, свидетельствующих о симпатической иннервации БЖТ, нет.

Белые адипоциты имеют определенные размеры: у худых людей их диаметр в среднем составляет около 70 миллимикрон и доходит приблизительно до 120 миллимикрон в диаметре у лиц с тяжелой формой ожирения.

Обсуждая функции взрослых жировых клеток, следует помнить, что адипоциты — это высокодифференцированные клетки, несущие ответственность за целый ряд важнейших для организма человека функций:

- ▶ запасы энергии/метаболизм;
- ▶ иммунные;
- ▶ механические;
- ▶ температурные;
- ▶ эндокринные/паракринные.

Интересно отметить, что адипоцит может изменяться более чем в 20 раз в диаметре и более чем в 1000 раз в объеме! Установлено, что каждый адипоцит может хранить (содержать!) до 1,2 мкг ТГ. Эта функция обеспечивается двумя ферментами — липопротеинлипазой и белком, стимулирующим ацилирование под воздействием инсулина и хиломикрон. Известно, что концентрация ТГ, находящихся внутри адипоцитов, обычно не превышает 0,6 мкг в одной клетке, тогда как среднее количество адипоцитов в теле человека в среднем составляет $30-60 \times 10^9$, и каждый из них содержит 0,5 мкг ТГ. В этом случае можно предположить, что общий объем жировой ткани в организме человека составляет 15 кг, или 135 000 ккал.

Следует отметить, что в настоящее время нет большого прогресса в понимании и идентификации сигналов, поступающих из увеличенных в размерах жировых клеток, как, впрочем, недостаточно сведений о регуляции процесса формирования адипоцитов у человека.

Несмотря на наше беспокойство, вызванное ожирением и нежелательным наличием жира, БЖТ выполняет много иногда критических, очень важных физиологических функций.

Когда речь заходит о продуктах секреции адипоцитов, чаще всего в этом списке упоминают эстрогены, ангиотензиноген, простагландины, фактор некроза опухоли (ФНО) α , цитокины, лептин, инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена-1 и другие. Однако если рассматривать продукты секреции адипоцитов через призму их принадлежности к тому или иному классу биологически активных веществ, можно составить более полное представление о *многогранных функциях жировой ткани* (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Адипоцитокины, продуцируемые белой жировой тканью

Лептин	Ингибитор активатора плазминогена-1
Адипонектин	Тканевый фактор
Резистин	ФНО- α
Ангиотензиноген	Протеинсвязывающий ретинол
Интерлейкин-6 (ИЛ-6)	Адипсин
Протеин, стимулирующий ацетилирование	

Наряду с адипоцитокинами БЖТ содержит целый ряд рецепторов, обеспечивающих реализацию гормональных сигналов для большинства известных гормонов. Например, адипоцит имеет более 200 000 рецепторов к инсулину на одну клетку. Фактически это означает, что жировая ткань участвует в реализации функции практически всех эндокринных желез (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Рецепторы, продуцируемые белой жировой тканью

Инсулин	ИЛ-6
Глюкагон	Эстроген
Тиреотропный гормон	Лептин
Гормон роста	Рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами (PPAR β)

Окончание табл. 1.2

Ангиотензин II	Глюкокортикоиды
Гастрин/холецистокинин В	ФНО- α
Глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид (ГИП)	Прогестерон
Адипонектин	Андроген
Витамин D	Ядерный фактор кВ

Список продуктов, производимых и выделяемых БЖТ, был бы неполон, если не вспомнить про энзимы и транспортеры, продуцирующиеся БЖТ (табл. 1.3).

Таблица 1.3. Энзимы и транспортеры, продуцируемые белой жировой тканью

Метаболизм липидов обеспечивается	Метаболизм стероидов обеспечивается	Метаболизм глюкозы обеспечивается
Липопротеинлипаза Аполипопротеин Е Протеин, связывающий ЖК адипоцита	Ароматаза 11-HSD-1 17-HSD	Субстрат инсулиновых рецепторов 1, 2 Глют 4 Протеинкиназа В Киназа За

Рассматривая наиболее изученные адипоцитокينات, следует отметить, что открытие *лептина* и генов, регулирующих его производство в адипоцитах, вызвало революцию в понимании регулирования поступления/расхода энергии и в изучении метаболизма жира. Ген лептина (*Ob*) локализуется на 7q 31.3 хромосоме и состоит из трех экзонов, разделенных на два интрона. Экзоны 2 и 3 содержат области, кодирующие синтез лептина. Через этот гормон гипоталамус контролирует энергетический гомеостаз в теле. Лептин индуцирует активацию катаболической эффекторной системы. Эта система снижает аппетит (анорексигенное действие), стимулируя расход энергии, и отключает анаболическую эффекторную систему, цель которой — увеличение массы тела (через повышение аппетита), что способствует липолизу жировой ткани. Лептин оказывает свое анорексигенное действие через рецептор, расположенный в нейронах воронкообразного ядра гипоталамуса. Активация рецептора лептина вызывает комплекс определенных механизмов, включающих снижение секреции нейропептида Y, самого мощного эндогенного стимулятора аппетита. Параллельно происходит снижение секреции агути-ассоциированного белка, являющегося антагонистом рецепторов меланокортина 1 и 4, которые, в свою очередь, регулируют аппетит. К тому же лептин через гипоталамус влияет

на симпатическую нервную систему, стимулируя высвобождение тиротропного гормона. Кроме того, норадренергические рецепторы также модулируют массу тела через лептин, стимулируя $\alpha 1$ -, $\beta 3$ -рецепторы, уменьшая потребление и увеличивая расход энергии.

Таким образом, *лептин* — гормон, секретируемый адипоцитами и действующий на гипоталамус, — влияет на поступление пищи и целый ряд эндокринных функций, являясь частью афферентного пути регуляции гомеостаза энергии. Уровни лептина в циркуляции пропорциональны общей жировой массе тела. Введение лептина приводит к драматическому снижению поступления пищи и снижению веса.

Важно подчеркнуть, что в исследовании Zhang (1994) впервые было показано, что *лептин* — гормон, который осуществляет информационную связь между адипоцитами и головным мозгом (рис. 1.9).

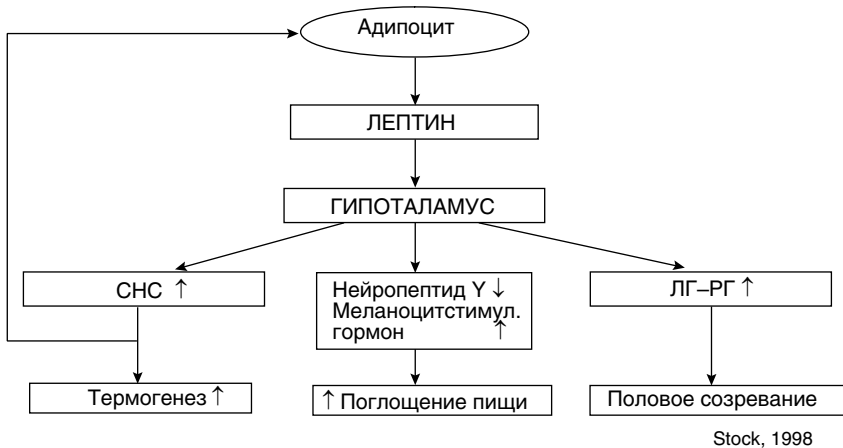


Рис. 1.9. Роль лептина в осуществлении информационной связи между белой жировой тканью и гипоталамусом

Кроме того, в настоящее время известно, что лептин:

- ▶ производится жировыми клетками;
- ▶ структурально является иммунным фактором — цитокином;
- ▶ имеет трехмерную структуру, аналогичную цитокину;

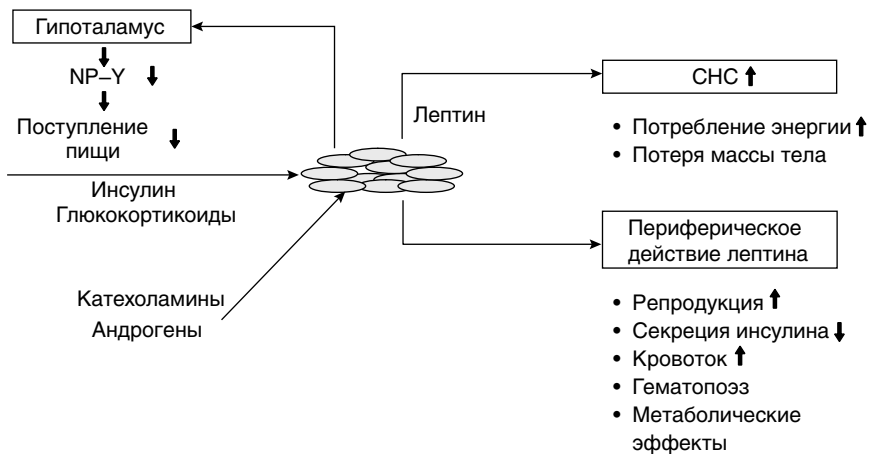


Рис. 1.10. Центральная роль лептина в регуляции поступления пищи и активности симпатической нервной системы

- ▶ рецепторы лептина принадлежат к суперсемейству цитокинов;
- ▶ лептин повышает фагоцитарную активность макрофагов;
- ▶ лептин вызывает 10-кратное увеличение количества Т-лимфоцитов;
- ▶ лечение лептином восстанавливает иммунные нарушения, вызванные голоданием.

Различные аспекты активности лептина, включая регуляцию поступления пищи, стимуляцию функции симпатической нервной системы и периферические эффекты, представлены на рис. 1.10.

Начиная с 1994 г. в мировой литературе опубликовано более 10 000 научных работ, в которых представлено участие лептина в реализации самых различных функций органов и систем, происходящих в организме человека. Мы также посчитали важным привести несколько примеров, с одной стороны, подтверждающих огромный интерес ученых самых различных специальностей к лептину (табл. 1.4), с другой — свидетельствующих о важной роли лептина в реализации многих функций в организме человека. В качестве примера приводим некоторые публикации, подтверждающие огромный интерес к лептину ученых самых различных специальностей.

Таблица 1.4. Роль лептина в организме человека

Регуляция репродукции	Cherhab F.F. Nature Genet 1996; 12: 318–320
Регуляция артериального давления (АД)	Frihbeck G. Diabetes 1999; 48: 903–908
Регуляция гематопоза и иммунология	Cioffi J.A. Nature med. 1996; 2: 585–589 Jones S.A. FASEB J 2001; 15: 43–58
Регуляция остеогенеза	Sierra M.R. Science 1998; 281: 1683–1686
Регуляция ангиогенеза	Ducy P. Cell 2000; 100: 195–207
Влияние на атеросклероз	Reilly M.P. JCEM 2004; 89: 3872–2879
Влияние на развитие рака молочной железы, лимфомы	Rose D.P. Obes Rev 2004; 5: 153–165

Определенный интерес также представляют данные, касающиеся функциональных взаимоотношений между лептином и нейропептидом Y на уровне гипоталамуса. Обращают на себя внимание различные конечные результаты применительно к созданию запасов жира (энергии) или, наоборот, расходования энергии в случае стимуляции симпатической или парасимпатической, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (рис. 1.11).

Первоначально существовала точка зрения, согласно которой ожирение наступает на фоне дефицита лептина. Однако в настоящее время выделены формы ожирения с нормальным и даже с повышенным уровнем лептина. В связи с этим необходимо отметить, что роль лептина в патогенезе ожирения нуждается в дальнейшем изучении (рис. 1.12).

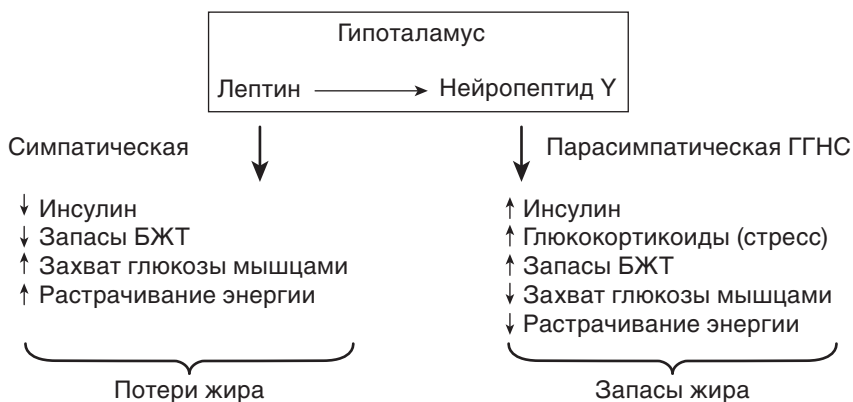


Рис. 1.11. Схема функциональных взаимоотношений между центральной нервной системой (гипоталамус) и периферией



Рис. 1.12. Возможная роль лептина в патогенезе ожирения

По мнению ученых, *лептин наряду с инсулином является гормоном ожирения*, так как он соответствует следующим критериям.

1. Уровень каждого из них в плазме пропорционален содержанию жира в теле; каждый из них транспортируется в головной мозг через гематоэнцефалический барьер.
2. Рецепторы для каждого из них обнаружены в головном мозге, они сконцентрированы в гипоталамусе.
3. Введение в головной мозг каждого из них вызывает дозозависимое снижение поступления пищи, усиление расходования энергии и уменьшение массы тела.
4. Снижение активности каждого из них в головном мозге вызывает увеличение поступления пищи, снижение расходования энергии и повышение массы тела.
5. Инсулин с периодом полужизни в плазме 3 мин обеспечивает поминутное обновление информации о процессах метаболизма через сигналы, пропорциональные общему объему жира тела.
6. Лептин с периодом полужизни 45 мин обеспечивает головной мозг более стабильной информацией о запасах жира в теле (рис. 1.13, см. цв. вклейку).
8. Терапевтические вмешательства, которые селективно усиливают активность инсулина и лептина в головном мозге, предположительно являются эффективными средствами для снижения веса.

Первоначально лептин рассматривался как сигнал насыщения, и классическая схема «доза—ответ» предполагала зависимость между уровнем лептина и подавлением желания приема пищи. Интересно

отметить, что спустя много лет после создания липостатической теории регуляции энергетического баланса впервые был поставлен вопрос о возможности обратного развития ожирения путем *действия или бездействия* всего лишь одной молекулы — *лептина*.

Роль лептина в отрицательной обратной регуляции массы тела хорошо изучена у грызунов, однако до настоящего момента остаются некоторые вопросы о его роли в организме человека. Примечательно, что большинство пациентов, страдающих ожирением, имеют высокий уровень лептина, однако это не приводит к ожидаемому снижению массы тела. Более того, несмотря на первоначальный интерес к терапевтическим свойствам рекомбинантного лептина, прием гормона пациентами с ожирением, вопреки ожиданиям, не вызывает снижения веса, подтверждая тот факт, что у больных с избыточной массой тела может развиваться резистентность к воздействию лептина.

Благодаря специфическим рецепторам циркулирующий лептин способен проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать свое действие на головной мозг. Рецепторы к лептину активно экспрессируются в гипоталамической области, что согласуется с важной ролью данного гормона в регуляции массы тела. Более того, введение небольшого количества лептина в желудочек мозга, расположенный вблизи гипоталамуса, индуцирует сильную анорексию, подтверждая, что гипоталамус является основной мишенью для данного гормона.

В гипоталамусе лептин преимущественно воздействует на два типа нейронов, расположенных в дугообразном ядре: одни вырабатывают орексигенные пептиды, нейропептид Y и агутиподобный пептид, а другие синтезируют проопиомеланокортин, предшественник анорексигенного α -меланоцитстимулирующего гормона. Связывание лептина с рецепторами на втором типе нейронов стимулирует синтез проопиомеланокортина и его преобразование в α -меланоцитстимулирующий гормон. И напротив, лептин снижает активность первых нейронов, подавляя продукцию нейропептида Y и агутиподобного пептида. Благодаря этому активация лептином сигнальных путей в гипоталамусе приводит к эффективному увеличению активности центральных меланокортиновых рецепторов. Таким образом, центральное метаболическое действие лептина осуществляется за счет гипоталамической меланокортиновой системы. В противном случае подавление меланокортиновых рецепторов нивелирует индуцированное лептином снижение массы тела, симпатическую активацию и повышение энергетического метаболизма.

Помимо своей роли в качестве сигнала ожирения, проявляя аноксигенный эффект в регуляции пищевого поведения, лептин способен стимулировать потребление энергии. Когда поступление энергии превышает потребности организма, уровень лептина повышается, что препятствует дальнейшему потреблению пищи и повышает расход энергии, приводя к отрицательному энергетическому балансу и его восстановлению. И наоборот, мыши с дефектным геном, кодирующим лептин, имеют морбидное ожирение не только из-за выраженной гиперфагии, но и вследствие снижения уровня метаболизма, физической активности и температуры тела. Все эти симптомы исчезают после того, как животным проводят заместительную терапию лептином. Также возможно, что снижение концентрации циркулирующего лептина способствует сохранению энергии вследствие снижения ее затрат. Так, у мышей голодание приводило к значимому снижению уровня лептина; похожие изменения наблюдались и у пациентов, теряющих вес. Данный факт можно объяснить тем, что концентрация циркулирующего лептина пропорциональна степени ожирения. Снижение веса стимулирует снижение уровня данного гормона, а следовательно, ведет к снижению потребления энергии.

Лептин, уровень которого перманентно ниже нормальных значений и концентрация которого не восстанавливается до первоначальных значений на протяжении нескольких лет, препятствует устойчивому снижению веса посредством соблюдения диеты. Вероятно, организм воспринимает относительную гиполептинемия как состояние голода и дефицита энергии, вследствие чего пытается сохранить имеющуюся массу тела. Замещение относительной недостаточности лептина нивелирует данные изменения, делая возможным дальнейшее стойкое снижение веса у таких пациентов. Описанные процессы происходят с участием головного мозга. Так, исследования с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали, что лечение лептином и снижение массы тела вызывают изменения в различных областях головного мозга, ответственных за регуляцию пищевого поведения и насыщение. Интересен тот факт, что заместительная терапия лептином во время снижения веса восстанавливает активность мозга до первоначальных показателей. Замещение лептина, который помогает поддерживать стойкое уменьшение массы тела, в совокупности с его способностью восстанавливать активность нейронов, подтверждает тот факт, что лептин играет центральную роль в регуляции насыщения и в когнитивном контроле пищевого поведения в головном мозге.

Перечень разнообразных и важных функций был бы неполон без указания влияния лептина на углеводный обмен. Несомненно, влияние, которое оказывает лептин (анорексигенный и потребление энергии), в конце концов приводит к снижению выраженности ожирения и, как следствие, к улучшению углеводного обмена. Исследования показали, что лептин играет ключевую роль в регуляции углеводного обмена, оказывая свое влияние за счет центральных и периферических механизмов. Так, у моделей животных с дефектом гена, кодирующего лептин или его рецепторы, развиваются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и ухудшается гомеостаз глюкозы. И напротив, хроническая гиперлептинемия сама по себе оказывает глюкозоснижающий эффект у нормальных крыс.

Следует отметить, что данный гормон регулирует углеводный обмен не только за счет взаимодействия с рецепторами в гипоталамусе, но и благодаря периферическому действию. Лептин способен непосредственно влиять на метаболизм глюкозы или регулировать действие инсулина на скелетную мускулатуру, печень и жировую ткань. Более того, помимо периферических тканей, мишенью лептина выступают β -клетки поджелудочной железы. Многочисленные исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что данный гормон активирует разнообразные физиологические механизмы в β -клетках, включая подавление секреции инсулина. Кроме того, эксперименты на мышах с отсутствием специфического рецептора лептина на клетках поджелудочной железы или β -клетках и гипоталамусе показали изменение не только гомеостаза глюкозы, но и функции и массы β -клеток. Недостаточный эффект лептина в клетках с дефицитом рецепторов к данному гормону приводит к гиперинсулинемии, которая развивается задолго до появления инсулинорезистентности. Более того, прием антагонистов лептина у нормальных мышей повышал уровень плазменного инсулина и приводил к инсулинорезистентности. Таким образом, влияние лептина на функцию β -клеток поджелудочной железы является важным компонентом его способности регулировать метаболизм глюкозы.

Системный прием лептина также влияет на углеводный обмен в печени независимо от изменений массы тела. Так, инъекции данного гормона, проводимые грызунам в состоянии гиперинсулинемии, стимулировали повышение эффекта инсулина и выраженное снижение синтеза глюкозы в печени. Несмотря на то что участие глюконеогенеза в печеночной продукции глюкозы повышалось, выраженность гликогенолиза значительно снижалась. Описанный эффект практически полностью

воспроизводился при введении лептина грызунам в желудочки мозга в значительно меньших дозах, подтверждая тот факт, что именно мозговой лептин играет ключевую роль в развитии данного феномена.

Таким образом, лептин оказывает не только центральное, но и периферическое действие. Однако большинство фактов описано лишь на модели животных, что требует дальнейших исследований с целью получения дополнительной информации о роли лептина в функционировании β -клеток у человека и регуляции гомеостаза глюкозы, а также о взаимодействии между эндокринной частью поджелудочной железы и жировой тканью.

Лептинорезистентность — это термин, который используется для описания очевидного парадокса между действием лептина как анорексигенного агента и повышением его уровня у большинства пациентов с ожирением. Исследования с участием больных с избыточной массой тела продемонстрировали наличие у них высокого уровня лептина в периферическом русле и относительно низкой концентрации гормона в цереброспинальной жидкости.

На сегодняшний день описано несколько механизмов, которые используются для описания феномена лептинорезистентности. Они включают ряд молекулярных и функциональных нарушений, которые характеризуются нарушением транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер и ухудшением функции и сигнала рецепторов к лептину. По данным различных исследований, такие механизмы, как гипоталамическое воспаление, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение аутофагии, также вовлечены в процесс развития лептинорезистентности, ассоциированной с ожирением.

В заключение раздела, описывающего функции и роль лептина, следует указать на факт разработки и создания на основе рекомбинантной технологии генно-инженерного лептина; в литературе уже есть публикации, подтверждающие возможность применения этого препарата в клинической практике. И абсолютно неслучайно лептин был назван молекулой десятилетия.

Как мы уже говорили выше, наряду с созданием запасов энергии в форме ТГ жировая ткань активно секретирует целый ряд биологически активных веществ. Наиболее известные из них — адипонектин и резистин.

Адипонектин. Интересно отметить, что одновременно, но независимо друг от друга 4 исследовательские группы идентифицировали адипонектин как белок, в первую очередь экспрессированный на жировой

ткани. Адипонектин является наиболее обильным генетическим продуктом жировой ткани, насчитывая 0,01% от общего количества всех протеинов, с концентрацией в плазме от 5,0 до 30 мг/мл.

Адипонектин существует в широком диапазоне мультимерных комплексов, которые объединяются с помощью коллагена для создания трех основных олигомерных форм:

- ▶ с низкой молекулярной массой;
- ▶ средней молекулярной массой;
- ▶ высокой молекулярной массой.

Следует отметить, что адипонектин с высокой молекулярной массой наиболее мощно активирует аденозинмонофосфаткиназу.

Важно подчеркнуть, что адипонектин обладает целым рядом плеiotропных эффектов (рис. 1.14).

В связи с этим в литературе представлены данные, описывающие удивительные свойства адипонектина (рис. 1.15, см. цв. вклейку).

На сегодняшний день активно обсуждаются следующие результаты исследований, свидетельствующие о том, что уровень адипонектина снижен при ожирении, артериальной гипертензии, нарушенной толе-

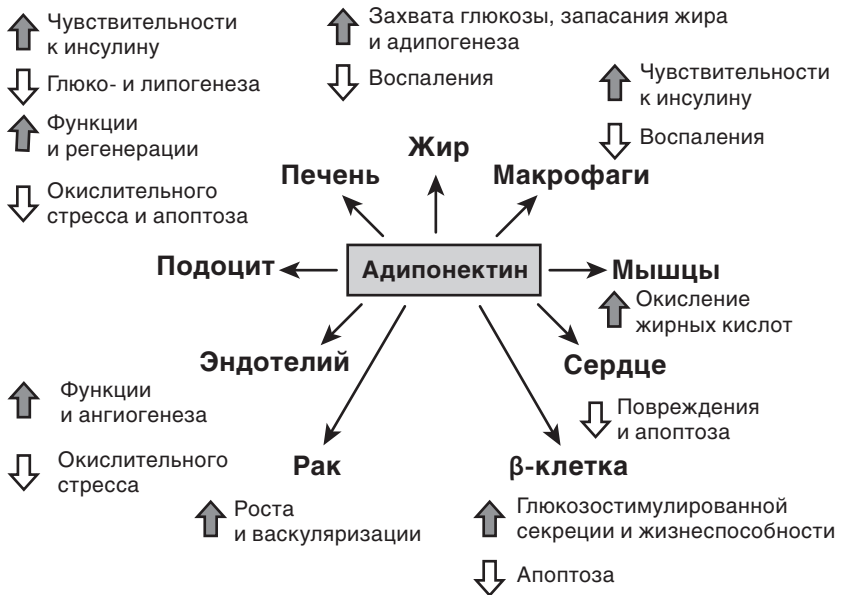


Рис. 1.14. Плеiotропные эффекты адипонектина

рантности к глюкозе и СД 2-го типа. Известно также, что введение адипонектина снижает массу тела, подавляет уровень свободных жирных кислот (СЖК), стимулирует окисление ЖК в мышцах, подавляет продукцию глюкозы печенью и, наконец, потенцирует действие инсулина.

Адипонектин участвует в регуляции липидного и углеводного обмена, повышает чувствительность к инсулину, участвует в регуляции потребления пищи и массы тела и защищает от хронического воспаления. Снижение веса приводит к повышению уровней адипонектина, при ожирении и инсулинорезистентности наблюдается снижение его уровня. Исследования показывают, что снижение уровня адипонектина ассоциировано с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и высоким риском развития СД 2-го типа независимо от объема жировой массы. Например, сывороточные уровни адипонектина положительно коррелируют с чувствительностью к инсулину. Более того, люди с высоким уровнем адипонектина имеют более низкий риск *развития СД 2-го типа*.

Резистин является новым 12,5 кДа, богатым цистеином протеином, секретлируемым адипоцитами.

Было отмечено повышение уровня резистина при ожирении и при инсулинорезистентности. Особый интерес представляют данные о том, что введение резистина в эксперименте вызывало развитие нарушений толерантности к глюкозе, тогда как экспрессия гена резистина активно подавлялась препаратами из группы тиазолидиндионов.

ФНО- α . Это провоспалительный цитокин, который обладает множеством эффектов на жировую ткань, в том числе он влияет на метаболизм липидов и работу инсулина. Уровень ФНО- α возрастает при ожирении и снижается с потерей веса. Увеличение ФНО- α стимулирует секрецию других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, и снижает уровень противовоспалительных цитокинов, таких как адипонектин. Опытным путем было доказано, что ФНО- α индуцирует апоптоз адипоцитов и способствует инсулинорезистентности, ингибируя сигнальный путь субстрата инсулинового рецептора-1. Кроме того, ФНО- α обладает способностью ингибировать адипогенез.

ИЛ-6. Основным источником циркулирующего ИЛ-6 являются макрофаги, инфильтрирующие жировую ткань. ИЛ-6 играет важную роль в регуляции гомеостаза энергии во всем организме и при развитии воспаления. Рецептор ИЛ-6 также присутствует в нескольких областях мозга, таких как гипоталамус, в котором он контролирует аппетит и потребление энергии.

Жировая ткань является также основным источником ИЛ-6, причем в литературе есть данные, указывающие на то, что ожирение связано с повышением ИЛ-6. В равной степени это относится и к СД 2-го типа, при котором также обнаружен повышенный уровень ИЛ-6. В настоящее время известно, что ИЛ-6 подавляет уровень липопротеинлипазы и усиливает синтез ТГ печенью. Несомненный интерес представляют данные, свидетельствующие о том, что преадипоциты содержат большее количество ИЛ-6, чем адипоциты. В практическом смысле определенное внимание привлекают к себе факты, демонстрирующие, что глюкокортикоиды подавляют, а β -агонисты стимулируют секрецию ИЛ-6.

Система ренин—ангиотензин. Известно, что система ренин—ангиотензин вовлечена в регуляцию кровотока и АД на местном и системном уровнях.

Результаты исследований последних лет установили, что ангиотензиноген синтезируется и секретируется адипоцитами, а также конвертируется в ангиотензин II с помощью ангиотензин-превращающего фермента. Роль системы ренин—ангиотензин применительно к влиянию на жировую ткань окончательно не установлена. Ангиотензин II может быть вовлечен в систему контроля роста жировой ткани. Ангиотензин II стимулирует дифференциацию предшественника жировой клетки во взрослый адипоцит. Существуют данные о том, что ангиотензин II значительно увеличивает содержание ТГ, а также повышает скорость образования лептина в адипоцитах. Особый смысл приобретают результаты исследований, где было показано, что назначение антагониста рецептора ангиотензина II лозартана приводило к уменьшению массы жира и размеров адипоцита.

В настоящее время проводятся исследования, посвященные изучению вопроса, каким образом связаны продукция ангиотензина II адипоцитами и частота развития гипертонии при ожирении. В то же время было бы трудно доказать, что гиперпродукция ангиотензина II адипоцитами может существенно влиять на развитие системной гипертонии. Исследования продолжаются.

Возвращаясь к тому, что адипоцит является профессиональной секреторной клеткой (см. рис. 1.7), производя и выделяя факторы, вовлеченные в регулирование гомеостаза энергии (!), и факторы, вовлеченные в развитие воспаления, считаю необходимым обратить внимание читателей на **ретинолсвязывающий протеин 4 (РСР-4)**.

В настоящее время известно, что РСР-4 индуцирует продукцию цитокинов в жировой ткани, нарушая сигнализацию инсулина, что существенно увеличивает риск развития СД 2-го типа (рис. 1.16, см. цв. вклейку).

Существует предположение, что РСР-4 может вызвать инсулино-резистентность посредством хронического вялотекущего воспаления в БЖТ. Причем, согласно результатам клинических наблюдений, повышение уровня РСР-4 сильно коррелирует с повышенным уровнем медиаторов воспаления как в сыворотке крови, так и в жировой ткани.

В этой связи в настоящее время рассматриваются механизмы развития инсулинорезистентности, индуцированной именно повышением уровня РСР-4 (рис. 1.17, см. цв. вклейку).

И наконец, несомненный интерес представляют данные, свидетельствующие о корреляции уровня РСР-4 с большинством компонентов метаболического синдрома (рис. 1.18, см. цв. вклейку).

На перспективу принципиально важно знать, что блокирование антигена уменьшает воспаление, индуцированное РСР-4, и восстанавливает чувствительность тканей к инсулину (рис. 1.19, см. цв. вклейку).

Бурая, или коричневая, жировая ткань (КЖТ) состоит из многоступенчатых жировых капелек и большого количества митохондрий. Симпатические нервы иннервируют КЖТ очень хорошо, и это обеспечивает прямую невральную стимуляцию производства тепла через адренорецепторы. Процесс производства тепла защищает нас от холода и обеспечивает регуляцию баланса энергии.

Бурая, или коричневая, жировая ткань впервые была обнаружена у мелких млекопитающих и младенцев, и ее значение расценивалось как необходимость адаптации для защиты от холода и поддержания постоянной температуры тела. Однако исследования, длившиеся более 30 лет, выполненные во время аутопсии взрослых, указали на наличие коричневых адипоцитов вокруг артерий шеи. Роль этих бурых адипоцитов у взрослых оставалась невыясненной до тех пор, пока не применили функциональные методы визуализации, в том числе позитронно-эмиссионную томографию с аналогом глюкозы (фтордезоксиглюкозой). Первоначально эти фтордезоксиглюкозо-горячие точки были серьезной проблемой для физиков-ядерщиков и врачей-онкологов, так как они расценивались как симптомы распространения (метастазы) онкозаболевания. Затем, когда данные позитронно-эмиссионной

томографии сопоставили с биопсией, установили, что КЖТ существует и у взрослых, она представляет собой физиологически активную ткань.

Обратите внимание, что индуцированное холодом воздействие многократно увеличивает поглощение глюкозы в надпочечной складке, предполагая, если КЖТ полностью активирована, она обладает потенциалом потреблять и/или сжигать энергию, эквивалентную нескольким килограммам жира в течение года.

Важно отметить, что за последние несколько лет состоялось повторное открытие КЖТ, и это стимулировало стремление ученых установить пути и пусковые механизмы, вызывающие развитие КЖТ и ее метаболическую активацию.

В частности, в исследованиях В.М. Spiegelman (2013) был представлен *иризин* — ключевой регуляторный гормон метаболизма глюкозы и третий тип (!) жировой ткани — бежевые жировые клетки. В своих публикациях автор отметил, что у взрослых людей существуют значительные депо КЖТ, которая нами до сих пор явно недооценивалась. В настоящее время важно понять роль и место КЖТ в регулировании гомеостаза энергии и найти пути к увеличению ее объемов.

За последние годы было открыто множество регуляторов функционирования жировой ткани, включая UPC-1, PPAR и PRDm16. В частности, было показано, что PRDm16 контролирует процесс конверсии коричневого жира в мышечную ткань и, наоборот, мышечной ткани в коричневый жир.

Открытие третьего типа жировой ткани помогло понять взаимодействия коричневого и белого жира. Так, принципиально важно, что повышение уровня PRDm16 способствует превращению белого жира в бежевый, этот процесс получил название «коричневения». Как результат, у экспериментальных животных улучшалась толерантность к глюкозе. Таким образом, было показано, что бежевый жир улучшает состояние метаболического здоровья и, самое важное, что процесс «коричневения» можно стимулировать физическими упражнениями. На самом деле в течение длительного времени была известна положительная роль физической активности, включая улучшение толерантности к глюкозе, однако механизмы реализации этих изменений были не очень понятны (рис. 1.20, см. цв. вклейку).

Современные исследования показали, что экспрессия гена коактиватора PGC-1 α служила регулятором митохондриального биогенеза и играла ведущую роль в метаболических улучшениях в ответ на физи-

ческую активность, причем экспрессия PGC-1 α усиливалась в ответ на различную физическую нагрузку и у экспериментальных животных, и у человека. Более того, PGC-1 α наряду с ключевой ролью в конверсии белого жира в коричневый стимулировал захват глюкозы и ангиогенез, реализуя антидистрофическую и антиатрофическую активность.

В настоящее время установлена молекула Fndc 5 — коммерчески доступный внутриклеточный протеин. Исследователи назвали его иризином в честь греческой богини Ирис. В.М. Spigelman (2013) показал, что уровень иризина у лиц с ожирением повышается на 40–60% в ответ на физические упражнения. Таким образом, было сделано заключение, что иризин вызывает реакцию «коричневения», защищая организм человека от развития метаболических заболеваний.

И, пожалуй, самое главное — существует реальная возможность конверсии одного типа жировой ткани в другой. Более того, в настоящее время установлены факторы, которые принимают участие в этих процессах. *Другими словами, перед нами открывается великолепная возможность управлять метаболизмом жира (см. рис. 1.8, цв. вклейка)!*

Говоря о революционных открытиях последнего времени, нельзя не упомянуть об установленном в настоящее время факте того, что жировая ткань в сотрудничестве с печенью принимает участие в производстве и секреции нового гормона — бетатрофина. Ученые считают, что бетатрофин в перспективе может сыграть важную роль в реализации процессов регенерации β -клеток (рис. 1.21, см. цв. вклейку).

1.2. ОЖИРЕНИЕ. КЛАССИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД

Ожирение определяется как чрезмерное накопление энергии в виде жира, оказывающего негативное влияние на здоровье человека. Для людей с ожирением характерна повышенная смертность от СД, сердечно-сосудистых, гастроэнтерологических и злокачественных заболеваний. Социальные и экономические последствия ожирения еще до конца не оценены. В то же время более полное знание биологических факторов, лежащих в основе развития ожирения, не только приведет к улучшению результатов терапии, но и поможет изменить общий подход в объяснении природы данного заболевания.

Ожирение приводит к ускоренному прогрессированию заболеваний суставов, а также целого ряда заболеваний, сопровождающихся гипоксией (апноэ во время сна), дыхательной недостаточностью, в результате чего у пациентов развивается синдром гипервентиляции.

Итак, у лиц с избыточной массой тела и ожирением значительно чаще диагностируются СД (5–20%), гипертензия (34–64%), заболевания желчного пузыря (35–45%) и остеоартрит (4,5–17%). Причем установлено, что эпидемиологические связи между избыточной массой тела и СД 2-го типа очень прочные. Очевидно, неслучайно в международной литературе в настоящее время укоренился термин «Diabetesity». Так, более чем $\frac{2}{3}$ пациентов с СД 2-го типа имеют ИМТ >27 кг/м², а более 50% — ИМТ >30 кг/м².

Среди других опасных состояний, развивающихся на фоне ожирения, выделяют бесплодие, камни в желчном пузыре, боли в спине и ряд злокачественных процессов.

В литературе есть указания на существенную зависимость между ожирением и новообразованиями, особенно в гормонально-зависимых тканях. Так, среди опухолей, наиболее распространенных у лиц с ожирением, преобладают следующие локализации: молочные железы, матка, предстательная железа, кишечник, пищевод, почки и легкие.

Эксперты ВОЗ использовали ИМТ, чтобы установить взаимосвязь между ожирением и онкологическими заболеваниями. Так, исследование по предотвращению раковых заболеваний II стадии The Cancer Prevention Study II изучало риск смертности от рака в США у мужчин и женщин с ожирением. По результатам этого исследования было доложено, что ожирение связано со значительным повышением показателя смертности от различных видов рака, включавших рак пищевода, колоректальный рак, рак печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, груди, эндометрия, шейки матки, яичников, почек, мозга, предстательной железы, неходжкинской лимфомы и различных видов миелом.

Последующий метаанализ 221 базы данных обнаружил повышенную частоту развития множества подобных опухолей из-за увеличения ИМТ, например рака щитовидной железы (как у мужчин, так и у женщин) и злокачественной меланомы у мужчин. Было выявлено, что избыточная масса тела и ожирение в целом дают прирост заболеваемости раком примерно на 20%. Наиболее сильную взаимосвязь отметили между наличием ожирения и раком эндометрия: Международное агентство по изучению рака (*International Agency for Research on Cancer*) установило, что ожирение стало причиной около 39% случаев рака эндометрия.

В то время как ожирение влияет на рост онкологической заболеваемости, есть и исключения, и самое заметное из них — рак легких. Несколько исследований достоверно доказали, что существует обратное взаимоотношение между ожирением и развитием рака легких и вы-

живаемостью при наличии рака легких; видимо, эта обратная взаимозависимость возможна при очень сильной взаимосвязи между курением и раком легких.

Достаточно сложным считается и влияние ожирения на возникновение рака предстательной железы: в исследовании медицинских работников США *The U.S. Health Professionals study* было обнаружено, что у мужчин с ожирением в возрасте до 60 лет при наличии семейной истории заболевания был более низкий риск развития рака предстательной железы. Обратная корреляция между риском развития рака предстательной железы и ожирением у мужчин, возможно, связана с более низким уровнем андрогенов у мужчин с ожирением. Однако на более поздних стадиях рак предстательной железы уже не зависит от уровня андрогенов, и более высокие показатели смертности от рака предстательной железы могут быть обусловлены какими-то другими факторами, также зависящими от ожирения.

Следует вспомнить, что длительное время считалось, что ожирение развивается в основном в тех случаях, когда процессы поступления энергии с пищей превышают возможности организма к ее расходованию. В настоящее время полагают, что гомеостаз энергии представлен тремя основными составляющими: поступлением энергии, расходом энергии и запасами энергии:

- ▶ поступление энергии:
 - поступление пищи;
- ▶ расход энергии:
 - обмен веществ;
 - упражнения;
 - термогенез;
- ▶ запасы энергии:
 - гликоген;
 - жир.

В этой связи важно обратить внимание на то, что поступление и расходование энергии — это процессы интеграции множества самых различных факторов. Так, в плане поступления пищи обсуждаются роль общества, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), жировая ткань, нервная и эндокринная система, продукты обмена. В то же время в плане расходования энергии важную роль играют привычка, мотивация, жизненные обстоятельства, основной обмен, климатические факторы.

Рассматривая схему баланса энергии в организме (рис. 1.22), следует отметить, что в процентном отношении большая часть энергии

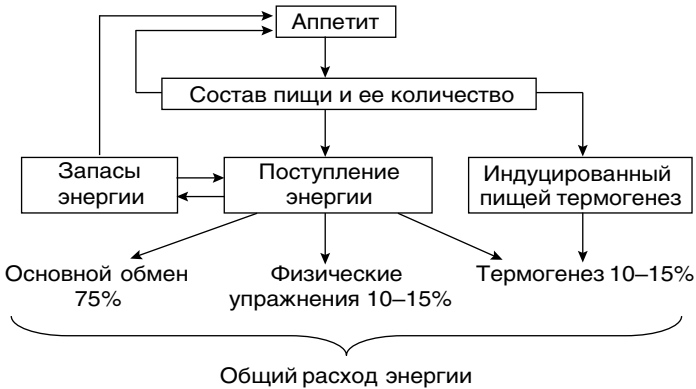


Рис. 1.22. Общая схема баланса энергии в организме

расходуется на поддержание параметров основного обмена, тогда как на обеспечение процессов термогенеза и физической активности (если речь не идет о профессиональных спортсменах) расходование энергии происходит фактически одинаково.

В связи с вышеизложенным необходимо подчеркнуть, что теория устойчивого роста потребления и, наоборот, дефицита энергии является чрезвычайно упрощенной, поскольку ожирение имеет гетерогенное происхождение, включающее тесное взаимодействие различных генетических факторов и факторов окружающей среды.

1.3. ПРИЧИНЫ ОЖИРЕНИЯ

По данным литературы, главными причинами, способствующими развитию ожирения, считают «плохие» гены и «слишком хорошие» факторы окружающей среды. Отсюда генетическая предрасположенность к развитию ожирения служит предметом самых интенсивных исследований, показавших, что генетическая основа составляет 40–70% риска развития ожирения. Также было установлено, что более чем 250 хромосомных локусов, обнаруженных на Y-хромосомах, могут оказывать влияние на развитие фенотипа ожирения. Известно, что гены участвуют в регуляции аппетита, выборе пищи, гомеостазе энергии, толерантности к физической активности и т.д. Придавая большое значение генетической основе в развитии ожирения, достаточно сложно объяснить прогрессирующее увеличение распространенности данного заболевания только генетическими дефектами.

В настоящее время не вызывает сомнения, что факторы окружающей среды играют важную роль в драматическом увеличении количества лиц с ожирением на планете. К таким факторам относят неправильное и нерациональное питание, малоподвижный образ жизни, стресс и т.д.

1.3.1. Генетические факторы

Гипотеза «бережливого генотипа»

Одним из первых ученых, признавших важную роль генов в патогенезе СД и ожирения, был James van Gundia Neel. В начале 1960-х годов он озвучил свою гипотезу «бережливого генотипа», которая была основана на том, что человеческий генофонд состоит из генов, содействующих выживанию в процессе эволюции. Neel предположил, что генетически детерминированный избыточный выброс инсулина в ответ на прием пищи помогал снизить потери драгоценной глюкозы в голодные годы (гиперинсулинемия способствовала запасанию энергии в организме).

В настоящее время систематическое переедание ассоциировано с чрезмерным повышением уровня инсулина, вследствие чего развивается так называемый антагонизм инсулина в плазме. Правда, впоследствии циркулирующие антагонисты инсулина обнаружить не удалось, и физиологическое обоснование данной гипотезы не получило должного подтверждения.

Однако предпосылки Ниловской генетики остаются в силе. Принято считать, что в 50–70% случаев именно гены определяют вариабельность массы тела и распределение жира в организме при определенных условиях окружающей среды. При этом все известные на сегодняшний день моногенные дефекты, вызывающие ожирение, приводят к нарушению тех процессов в гипоталамусе, которые контролируют прием пищи. И поэтому, хотя и принято считать, что генетические факторы, приводящие к ожирению, влияют на скорость метаболизма или способность калорий запасаться в виде жира, современные данные свидетельствуют о том, что, вероятно, генетические детерминанты сытости и голода не менее важны.

Таким образом, гипотеза «бережливого генотипа» предполагает: те из нас, кто унаследовал экономные гены, имеют наибольший риск развития ожирения в современных условиях индустриализации и механизации. В общей популяции широко распространены различные аллели генов, связанные с ожирением. В большинстве случаев ожирение

вызывается комплексным воздействием нескольких генов. Современные экологические условия (неограниченное количество продуктов питания, особенно рафинированных углеводов) и спровоцированная ими инсулинорезистентность перегружают β -клетки до такой степени, что это приводит к нарушению их функции у тех из нас, у кого резервы их мощности изначально находятся в нижнем диапазоне.

Гипотеза «отсутствия хищников»

В свою очередь J. Speakman считал, что нет достаточных доказательств того, чтобы наши предки переносили такой тяжелый голод, который мог бы стать основой для распространения «бережливого генотипа».

Автор идеи выдвинул предположение о том, что если бы «экономные гены» были распространены в то далекое время, это приводило бы к тому, чтобы наши предки сильно толстели между эпохами голода, но этому нет ни одного подтверждения. К тому же он считал, что гипотеза «бережливого генотипа» не объясняет, почему так много людей поддерживают нормальную массу тела в наше время.

В качестве альтернативы автор предположил, что у наших предков преобладали гены, поддерживавшие массу тела в узком диапазоне, сокращая количество мутаций, приводящих к ожирению, для защиты от хищников. Хищники представляли серьезную угрозу для наших предков, а особи, страдающие ожирением, были, вероятно, наиболее привлекательной мишенью для них (менее подвижные и более калорийные).

Около 1 млн лет назад люди научились защищаться от хищников, чему способствовали знания о том, как управлять огнем и создавать каменные орудия. Это избавило людей от необходимости поддерживать массу тела в узком диапазоне. С тех пор случайные мутации, приводящие к ожирению, больше не удаляются из генофонда и постепенно распространяются путем случайного дрейфа генов, а не направленной селекции. Вероятно, этим и объясняется, почему так много людей в настоящее время поддерживают нормальную массу тела, несмотря на условия окружающей среды.

Недавние исследования показали, что ожирение может начать формироваться на самых ранних этапах развития, например, во внутриутробном периоде. В связи с этим в течение эмбрионального периода механизм программирования будет активировать многие гормональные, физические и психологические процессы, которые, активно действуя

в критические периоды жизни, могут способствовать формированию определенных, особых физиологических функций.

Следует отметить, что Varger и соавт. первыми признали, что внутриутробные условия оказывают влияние на здоровье взрослой особи. Фетальный и неонатальный рост отличаются высокой пластичностью, что позволяет под влиянием внутренних и экологических факторов оптимально адаптировать фенотип потомства к современным экологическим условиям. Получено множество доказательств того, что питание плода влияет на его метаболический фенотип путем эпигенетической модификации экспрессии генов.

Есть сведения, что избыточная масса тела матери и повышение в плазме ее крови уровней глюкозы и ТГ сильно влияет на массу тела плода и новорожденного и ИМТ у детей до 8 лет. Как ни парадоксально, девочки (но не мальчики) от матерей, которые перенесли голод во время беременности, также более подвержены ожирению в среднем возрасте.

Таким образом, ожирение не обязательно подразумевает генетическую предрасположенность. Скорее всего, факторы окружающей среды, вызывающие метаболические нарушения в организме родителей, изменяют профиль экспрессии генов в потомстве, формируя наследуемые черты, предрасполагающие к увеличению массы тела в последующих поколениях.

Наличие в одной семье одного или нескольких человек с тяжелым ожирением предполагает участие генетических факторов в развитии этого заболевания в раннем возрасте, что было подтверждено различными исследованиями. Риск развития тяжелого ожирения (ИМТ >45 кг/м²) в 7 раз выше, если один из родителей страдает ожирением. Кроме того, исследования показали, что количество общего жира в организме наследуется в семье в 20–80% случаев. Что касается структуры тела, в области бедер распределение жира наследуется приблизительно в 28–61% случаев, в области талии — в 29–82%.

Согласно 7-му пересмотру генетической карты ожирения человека, в котором использовали данные, собранные до 2005 г., были выявлены 47 случаев моногенного ожирения, 24 случая менделевских мутаций и 115 различных локусов, причастных к развитию полигенного ожирения. Карта ожирения демонстрирует наличие (за исключением хромосомы Y) во всех хромосомах генов, потенциально причастных к возникновению и развитию ожирения.

В настоящее время на основании результатов 222 исследований, посвященных генам и ожирению, получены научные данные, позволяющие

идентифицировать более 40 генов в качестве потенциальных индукторов возникновения ожирения; 15 из этих генов тесно связаны с объемом жира в теле человека. Одним из генов, потенциально участвующих в развитии ожирения в раннем возрасте, считается ген *FTO*, который, как полагают, вызывает прогрессивное увеличение массы тела у людей, у которых он избыточно экспрессируется. Как правило, его экспрессия больше происходит в области гипоталамуса, отвечающей за функцию аппетита и насыщения. Кроме того, было отмечено, что в случае острого лишения пищи экспрессия гена *FTO* изменяется, а это означает, что он потенциально влияет на уровень аппетита и ощущение сытости.

1.3.2. Рацион питания и физическая активность

Достижения пищевой биотехнологии привели к тому, что любые продукты стали доступны в течение всего года. В сочетании с почти неограниченным доступом большей части населения к продуктам это привело к ряду изменений в обычном рационе людей. Произошло увеличение потребления пищи животного происхождения и газированных напитков, которые обеспечивают 20–30% от общей суточной калорийности. Gonzalez Jimenez (2010) предположил, что общее количество калорий, состав пищи, вкусовое разнообразие, а также размер и количество приемов пищи являются факторами, тесно связанными с ожирением.

Сохранилось не очень много данных о том, сколько калорий употребляли в пищу люди в XIX — начале XX в., однако Food and Agriculture Organization Организации Объединенных Наций сообщила о продолжающемся увеличении суточного потребления калорий на 20–25% во всем мире с 1960 г. Кроме того, изменился качественный состав пищи: углеводы стали рафинированными, резко увеличилось потребление натрия, уменьшилось употребление калия, в пище снизилось содержание клетчатки, а насыщенные жиры вытеснили полиненасыщенные.

Другие факторы, которые необходимо учитывать, включают текущий образ жизни, в котором часто не хватает времени на приготовление пищи, и люди используют полуфабрикаты, и употребление напитков, богатых углеводами: искусственных фруктовых соков и газированных напитков. Как результат, формируется неправильный и практически неуправляемый рацион питания.

Помимо вышперечисленных причин, рост распространенности ожирения в последние 25 лет частично связан с прогрессивным сниже-



Рис. 1.23. Основные факторы, влияющие на развитие ожирения

нием уровня физической активности. Считается, что ежедневная физическая активность является преобладающим фактором при поддержании массы тела. Тем не менее любая физическая активность, связанная с расходом энергии, заслуживает особого внимания, потому что в большинстве случаев она связана с регулированием массы тела. На рис. 1.23 отражены основные факторы риска развития ожирения.

Согласно первому закону термодинамики, ожирение развивается в результате дисбаланса между расходом и поступлением энергии. Организм человека получает энергию с основными питательными веществами (углеводами, белками и жирами). Углеводы — это первые источники энергии. Когда потребление углеводов превышает необходимое количество, углеводы превращаются в жир, а если углеводы отсутствуют или поступают в небольшом количестве, мобилизуются жиры для использования их в качестве производства энергии. В этом процессе, называемом липолиз, жир преобразуется в ЖК и глицерин. Избыточное количество поступающих калорий вносит изменения во внутренний энергобаланс, и образующаяся химическая энергия в основном используется жировой тканью.

Если потребление энергии больше общего расхода энергии, неизбежно происходит увеличение жировой ткани, которая всегда связана с увеличением массы тела, при этом контроль общего расхода энергии играет значительную роль. Масса тела может изменяться в зависимости от потребления и общего расхода энергии:

общий расход энергии = базальный расход энергии + энергия,
потраченная на физическую активность, + энергия,
использованная на термогенез.

1.3.3. Инсулинорезистентность как фактор эволюции

Около 2 млн лет назад рацион питания наших предков существенно изменился от преобладания углеводов в сторону увеличения массовой доли белков и жиров.

Человеческий мозг потребляет около 25% от общих энергозатрат организма и использует при этом преимущественно глюкозу. Таким образом, изменение рациона питания позволило мозгу расти (ненасыщенные ЖК служат основным строительным элементом для нервной ткани) и одновременно создало прямую угрозу для жизни и здоровья мозга вследствие гипогликемии. 17 лет назад Miller и Colagiuri предположили, что инсулинорезистентность возникла для преодоления этой экологической угрозы.

Возможно, инсулинорезистентность возникла как механизм адаптации, особенно в зимний период, когда было мало пищи, для того чтобы глюкоза поступала в первую очередь в мозг. В этом контексте сезонный круговорот жира (накопление летом в качестве подготовке к голодной зиме), характерный для диких млекопитающих и для наших предков, приобретает особое значение: жировая ткань играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности. Сельскохозяйственная революция вновь привела к тому, что углеводы стали преобладающим макроэлементом в рационе человека. Последующая индустриализация сделала пищу общедоступной круглогодично. В этих обстоятельствах инсулинорезистентность больше не считают преимуществом, напротив, она приводит к гипергликемии и СД.

Важную роль в общем гомеостазе энергии играют различные факторы, влияющие на регуляцию аппетита. В современной литературе выделяют орексигенные (от греч. *orexis* — аппетит) и анорексигенные факторы.

К факторам, стимулирующим аппетит (орексигенным), относят: AgRP, нейропептид Y, меланоконцентрирующий гормон, орексин, эндоканнабиноиды, активированную протеинкиназу, грелин, а также T3.

Факторы, подавляющие аппетит (анорексигенные): α -, β -мелано-стимулирующие гормоны, кокаин-амфетамин-регулирующий транскрипт, нейротропный фактор, производимый головным мозгом, несфатин-1, лептин, инсулин, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид-1, оксинтомодулин, пептид YY (PYY), панкреатический полипептид, глюкоза, длинноцепочечные ЖК, синтаза ЖК, а также α -лептин.

Не сомневаясь в важности каждого из ранее перечисленных факторов, стимулирующих аппетит, мы считаем, что необходимо обратить ваше внимание лишь на некоторые, наиболее изученные.

В первую очередь в настоящее время активно изучаются орексины А и В, которые еще называются гипокретины 1 и 2. Известно, что эти факторы способствуют усилению аппетита, особенно при введении их интрацеребровентрикулярно.

Несомненно, большой интерес привлекают к себе эндоканнабиноиды, которые реализуют свое действие на центральную нервную систему, взаимодействуя с каннабиноидными СВ-1-рецепторами. Эндоканнабиноиды регулируют поступление пищи на уровне гипоталамуса.

Известно, что антагонист СВ-1-рецептора способствует умеренному снижению массы тела у лиц с избыточной массой тела и ожирением, уменьшая сердечно-сосудистые факторы риска. Однако усилия по внедрению в клиническую практику препарата римонабанта закончились большой неудачей в связи с высокой частотой суицидальных попыток у лиц, использовавших препарат с целью снижения массы тела или прекращения зависимости от никотина.

Не стоит забывать об эфферентной парасимпатической нервной системе, которая тоже участвует в регулировании массы тела: система модулирует метаболизм в печени, секрецию инсулина и опорожнение желудка.

Обонятельные и вкусовые раздражители пищи также принимают участие в поступлении энергии. Эти стимулы представляют собой периферические сигналы, которые, в свою очередь, обобщаются и обрабатываются в нервной системе, высвобождая нейротрансмиттеры, модулирующие потребление пищи. Наиболее широко изученный нейротрансмиттер — *серотонин*. Рецепторы серотонина регулируют количество

потребляемой пищи. Стимуляция рецепторов на уровне гипоталамуса в первую очередь уменьшает общее потребление жирной пищи.

Также в регулировании потребления пищи активно участвует *меланоцитстимулирующий гормон*. Он синтезируется в дугообразном ядре, проникает в желудочковую систему головного мозга, взаимодействует с рецепторами головного мозга 3-го и 4-го типа, приводит к снижению аппетита и увеличению термогенеза. Его функции до сих пор изучаются, и он может стать одним из ключевых элементов в лечении ожирения.

Другая биомолекула, участвующая в модуляции потребления пищи, — *нейропептид Y* считается самым мощным нейромедиатором с анаболическим действием.

Кишечные пептиды также регулируют прием пищи. Пептиды, такие как *холецистокинин*, *гастринвысвобождающий пептид* и *бомбезин*, снижают потребление пищи. А инсулин, в свою очередь, обладающий анаболическим эффектом, способствует поглощению глюкозы и накоплению липидов в тканях.

Мы также посчитали целесообразным более детально представить информацию и по грелину.

Грелин представляет собой 28-аминокислотный пептид, производимый в желудке, и до сих пор единственный известный орексигенный гормон. Известно, что наряду со стимулированием секреции гормона роста введение грелина приводит к увеличению потребления пищи.

Грелин проявляет свой орексигенный эффект путем стимулирования аркуатных нейронов нейропептида Y и агути-подобного пептида. Грелин иногда называют гормоном голода. Уровень грелина повышается в состоянии голода и снижается после еды. В этой связи предполагается, если грелин выступает как орексигенный фактор, его с успехом можно использовать для лечения кахексии и анорексии. В частности, было показано, что острое введение грелина приводило к увеличению поглощения пищи у лиц с кахексией вследствие рака, хронической почечной и хронической сердечной недостаточности.

Интересно, отметить, что уровень грелина достоверно снижен у лиц с ожирением и, наоборот, повышен при потере массы тела. Скорее всего, низкие уровни грелина у лиц с ожирением позволяют предположить, что этот гормон не вовлечен в патогенез ожирения. Однако грелин может быть частью отрицательной обратной связи для ограничения аппетита при ожирении. Кроме того, антагонисты грелина могут иметь ограниченную эффективность в лечении ожирения. Есть публикации, свидетельствующие, что *обестатин* в случае его периферического или

центрального введения снижал поступление пищи и массу тела. Однако последующие исследования на эту тему не подтвердили вышеуказанных результатов. Очевидно, будущие исследования позволят более точно определить функциональную роль обестатина-23-аминокислотного протеина, кодируемого геном грелина и связывающегося с рецептором G-протеина (93K39).

Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1). В результате экспрессии гена препроглюкагона в энтероэндокринных L-клетках ЖКТ образуется препроглюкагон. Затем после посттрансляционного отщепления образуется целый ряд пептидов, включая ГПП-1 и оксинтомодулин.

Секреция ГПП-1 L-клетками кишечника происходит после потребления питательных веществ (углеводов и жиров), и количество выделенного пептида пропорционально калорийности пищи. В исследовании, проведенном E. Naslund и P. Hellstrom (2007), было выявлено, что у пациентов с ожирением на фоне подкожного введения ГПП-1 перед каждым приемом пищи в течение 5 дней уменьшилось количество потребляемой пищи на 15%, что привело к потере массы тела на 0,5 кг.

Будучи мощным инкретином, наряду со стимуляцией секреции инсулина ГПП-1 ингибирует поступление пищи.

Известно, что *n. vagus* играет важную роль, способствуя реализации аноректических эффектов ГПП-1.

Эксендин 9–39, в свою очередь, считается мощным антагонистом рецепторов ГПП-1, а его введение интрацеребровентрикулярно усиливает поступление пищи и массу тела. В связи с этим существует предположение, что ГПП-1 может играть физиологическую роль в регуляции аппетита. Не противоречат этому факты, свидетельствующие, что ГПП-1 выделяется в циркуляцию вслед за поступлением в организм пищи и прямо пропорционально количеству калорий. В этой связи неожиданными стали результаты исследований, которые продемонстрировали, что у ГПП-1 нокаутированных мышей были отмечены нормальные поступление пищи и масса тела.

Таким образом, благодаря своим аноректическим и инкретиновым эффектам ГПП-1 применяют в качестве идеального лечебного препарата для больных СД 2 типа.

Оксинтомодулин — 37-аминокислотный пептид, который также образуется путем посттрансляционного отщепления из молекулы препроглюкагона. Однако оксинтомодулин не связывается с рецептором глюкагона и не имеет глюкагоноподобной активности. Подобно ГПП-1, оксинтомодулин выделяется вслед за поступлением пищи.

Оксинтомодулин снижает поступление пищи при интрацеребровентрикулярном или периферическом введении.

Интересно отметить, что в литературе есть данные о том, что оксинтомодулин вызывает, с одной стороны, снижение массы тела в связи со снижением поступления пищи, с другой — повышает расход энергии. Результаты клинических исследований показали, что острое внутривенное введение оксинтомодулина⁹ снижает поступление пищи и вызывает снижение веса наряду с усилением расходования энергии.

Другой желудочно-кишечный пептид, участвующий в процессе насыщения, — *ГИП* способен индуцировать секрецию инсулина при повышенном уровне глюкозы в крови. У мышей с дефицитом рецепторов к *ГИП* развивался фенотип, устойчивый к диете, это наводит на мысль, что *ГИП* играет не последнюю роль в патогенезе центрального ожирения.

Следует отметить *РУУ*, или тирозин-тирозин, — пептидный гормон из семейства панкреатического полипептида. *РУУ* синтезируется не только L-клетками дистального отдела ЖКТ (в толстой и прямой кишке), он присутствует в желудке, в поджелудочной железе и в некоторых областях центральной нервной системы. В условиях голодания уровень *РУУ* в плазме низкий, но он увеличивается в течение 15–30 мин после приема пищи.

Необходимо отметить, что *РУУ* и панкреатический полипептид, выделяясь из L-клеток ЖКТ при хроническом введении, снижают поступление пищи и массу тела.

Холецистокинин вызывает сокращение желчного пузыря и секрецию панкреатических ферментов вслед за поступлением пищи. Известно, что *холецистокинин* — первый гормон ЖКТ, который оказывает влияние на поступление пищи. Так, *холецистокинин*, выделяемый постпрандиально, подавляет поступление пищи (Rissilef H.R. et al., 1981). Считается, что анорексигенный эффект *холецистокинина* реализуется опосредованно, через рецепторы *холецистокинина* на блуждающем нерве с последующими сигналами в ствол головного мозга. Показано, что антагонисты *холецистокинина* способствуют усилению поступления пищи у человека. Однако терапевтический потенциал *холецистокинина* для терапии ожирения невелик в связи с быстрым развитием толерантности к анорексигенным эффектам *холецистокинина*.

1.4. КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение принято разделять на центральное и периферическое. При центральном типе ожирения, которое также называют мужским типом, жир откладывается в верхней части тела (грудь и живот). Центральное ожирение более стойко ассоциировано с нарушением липидного и углеводного обмена, а также такими заболеваниями, как СД, подагра, атеросклероз, остеоартроз, сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно гипертониями, и некоторыми видами рака. Периферический, или женский, тип ожирения характеризуется отложением жира в области бедер и чаще встречается у женщин.

Следует особо отметить, что в настоящее время выделяют *6 специализированных жировых депо*: подкожное, глубокое абдоминальное, ретроорбитальное, мезотериальное, парааортальное и сальниковое. Слово «специализированные» подчеркивает разные предназначения и функции жировой ткани в зависимости от места расположения и цвета (белый, бурый, бежевый)!

В зависимости от этиологии ожирение подразделяют на моногенное, синдромное и полигенное (общее). Моногенное ожирение — аутосомная форма, характеризующаяся крайне тяжелым ожирением в отсутствие задержек в развитии. Существует около 20 отдельных генов, изолированное нарушение которых приводит к аутосомной форме ожирения. Интересно, что все эти мутации влияют на лептин/меланокортиновые пути в центральной нервной системе. Таким образом, именно повышение аппетита и снижение чувства насыщения имеют решающее значение при регуляции гомеостаза энергии и развитии ожирения в этих случаях.

Синдромное ожирение возникает вследствие дискретных генетических дефектов или хромосомных аномалий в нескольких генах и может иметь аутосомный характер наследования или быть сцеплено с X-хромосомой. Такие пациенты страдают ожирением в сочетании с умственной отсталостью, дисморфизмом и пороками развития. Одной из известных форм синдромного ожирения является синдром Прадера–Вилли. Однако наиболее распространена полигенная форма ожирения, которая развивается в результате длительного положительного энергетического баланса и запасаения избытка энергии в жировой ткани. Баланс между потреблением и расходом энергии зависит от сложного взаимодействия генетических, экологических и социальных факторов.

Положительный энергетический баланс также может быть вторичным по отношению к системным нарушениям: при гипотиреозе уменьшается потребность в энергии, инсулинома приводит к ожирению путем повышения потребности в энергии при повторяющихся гипогликемиях. Другими этиологическими факторами ожирения являются компульсивное обжорство, диеты с высоким гликемическим индексом, малоподвижный образ жизни и применение некоторых лекарственных препаратов, в том числе психотропных.

1.5. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

ИМТ — классический индекс, широко используемый в рутинной клинической практике и оценивающий общее количество жировой ткани. Данный индекс пропорционален плотности тела человека, т.е. отношению массы тела и его объема. Значение ИМТ позволяет стратифицировать классы ожирения (табл. 1.5). Чем выше значение ИМТ, тем большими, как правило, становятся и объем депо висцеральной жировой ткани, и интенсивность оказываемого ею негативного воздействия. ИМТ — наиболее часто используемый индекс для оценки ожирения в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ).

Таблица 1.5. Оценка массы тела с помощью индекса массы тела

Масса тела	ИМТ, кг/м ²
Дефицит массы тела	<17,9
Нормальная масса тела	18,0–24,9
Избыточная масса тела	25,0–29,9
Ожирение I степени	30,0–34,9
Ожирение II степени	35,0–39,0
Ожирение III степени	>40,0

Между тем однозначно четкая корреляция между ИМТ и степенью метаболических нарушений не прослеживается. Даже отмечаются «парадоксальное» уменьшение сердечно-сосудистой смертности и менее тяжелое течение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с избыточной массой тела и первым классом ожирения в сравнении с пациентами, имеющими нормальную массу тела. Тем не менее в исследовании M. Guasch-Ferre ИМТ расценивался как наиболее точный предиктор развития артериальной гипертензии у пожилых. Имеются расовые

и этнические различия в определении нормальных значений ИМТ. Так, у пациентов азиатского происхождения границы классов ожирения закономерно смещаются в сторону снижения, так как процент висцерального жира оказывается избыточным при более низком ИМТ. Таким образом, ИМТ оценивает лишь тучность (общее ожирение), не делая различий между жировой и мышечной тканью.

Окружность талии (ОТ). При рассмотрении заболеваемости и частоты встречаемости СД 2-го типа внимание исследователей было обращено на группу пациентов с ИМТ, соответствующим «нормальным значениям» при клинически выраженных метаболических нарушениях. В результате эксперты выявили, что пациенты этой группы имели избыточное количество висцеральной жировой ткани и более высокое значение ОТ. Предположение об увеличении объема депо висцерального жира при повышении ОТ легло в основу разработки критериев метаболического синдрома, опубликованных в американском доказательном клиническом руководстве «Adult Treatment Panel III» (АТР-III — краткое название 3-го руководства, 2001), согласно которым ОТ не должна превышать 80 см у женщин и 94 см у мужчин.

При ретроспективной оценке данных РКИ было выявлено, что ОТ относится к более надежному предиктору развития кардиоваскулярных осложнений и смертности, чем ИМТ. ОТ оказалась также лучшим предиктором утолщения *intima media* общей сонной артерии, маркера развития атеросклероза. Показано, что ОТ — также наиболее точный предиктор развития СД 2-го типа в сравнении с ИМТ, при этом риск развития СД 2-го типа достоверно повышался при ОТ >93 см у мужчин и ОТ >82 см у женщин. Важно отметить, что даже при нормальном ИМТ риск развития СД 2-го типа у женщин с ОТ >88 см в 4 раза выше в сравнении с ОТ <80 см.

Отношение ОТ к окружности бедер (ОБ) традиционно рассматривается как маркер гиноидного (менее 0,85) и андроидного (более 1,0) распределения жировой ткани. Избыточное количество висцеральной жировой ткани и повышенный кардио- и цереброваскулярный риск ассоциируется именно с андроидным ожирением. Клиническая значимость данного показателя в настоящее время постепенно снижается в связи с внедрением и валидацией других антропометрических индексов.

На рис. 1.24 представлено распределение относительного риска смертности в зависимости от ИМТ в группе лиц среднего и пожилого возраста, в соответствии с которым более выраженное негативное влияние высокого ИМТ на показатели смертности отмечалось

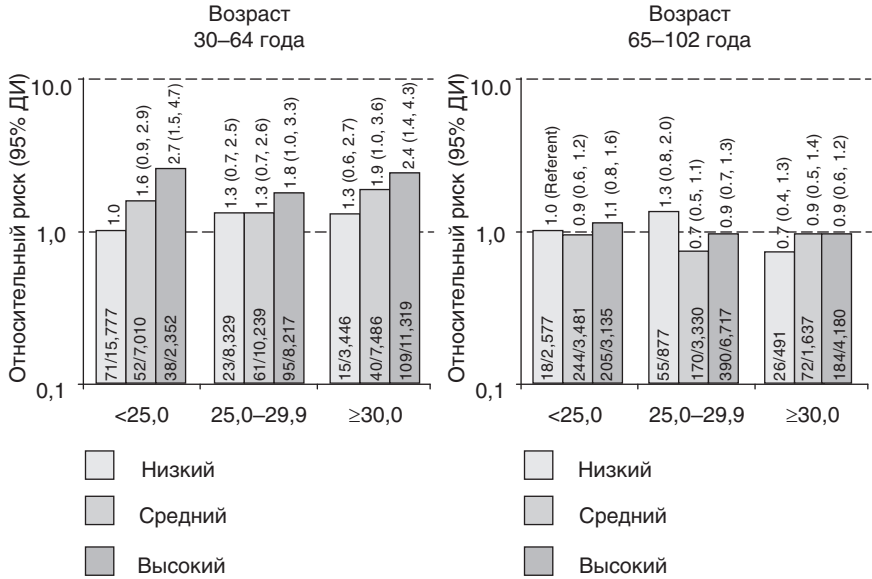


Рис. 1.24. Относительный риск общей смертности в группе лиц среднего возраста (левая гистограмма) и пожилых (правая гистограмма). Данные Национального исследования состояния здоровья и питания III Mortality Study (13065 участников). Адаптировано согласно Reis J.P. и соавт.

у лиц возрастной группы 30–64 лет. У пожилых людей более высокий ИМТ увеличивал риск смерти незначительно. Во всех возрастных группах ИМТ и ОТ/ОБ оказывали независимое влияние на показатели смертности.

Отношение ОТ и роста. Использование метода регрессионного анализа показало, что данный индекс может служить лучшей скрининговой моделью оценки кардиоваскулярного риска, превосходя значимость ИМТ и ОТ. Статистический анализ, включивший более 300 тысяч взрослых пациентов, представителей разных этнических групп, продемонстрировал значительно более сильную корреляцию в отношении индекса ОТ/рост в сравнении с ОТ и ИМТ при СД 2-го типа, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваниях и их осложнениях. В профильном исследовании, включившем 7447 испанских пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, убедительно показано, что в группе пожилых пациентов индекс ОТ/рост (данные РКИ

P11EB1MEO) является наиболее точно оценивающим риск развития СД 2-го типа, обнаружения гипергликемии, атерогенной дислипидемии и метаболического синдрома. У 2952 корейских граждан, имеющих нормальные значения ИМТ и ОТ, выявлена сильная корреляция между ОТ/рост и сердечно-сосудистым риском. Важно отметить, что индекс ОТ/рост не предполагает взвешивание пациента и имеет очень простую интерпретацию: «ОТ не должна превышать половины роста пациента».

BAI (The Body Adiposity Index) (ОБ/(рост)⁻¹⁵–18) был предложен R.N. Bergman в 2011 г. для оценки процента жировой ткани без необходимости коррекции на пол и возраст. При расчете The Body Adiposity Index не предусматривается определение массы тела пациента и использование каких-либо инструментальных приборов. Для разработки индекса использованы данные РКИ BetaGene, в которое были включены пациентки мексиканского происхождения с гестационным СД в предшествующий исследованию 5-летний период, а также их сибсы. Впервые индекс был применен в исследовании TARA (Triglyceride and Cardiovascular Risk in African-Americans) и продемонстрировал высокую конкордантность с процентным содержанием жировой ткани. Ограничением для использования индекса явилась его разработка и проверка соответствия лишь среди афроамериканцев и мексиканцев.

ABSI (A Body Shape Index) (ОТ × ИМТ^{-2/3} × рост) предложен для оценки риска смертности и имеет невысокую корреляцию с ростом, массой тела и ИМТ. Антропометрический индекс позволяет предсказать степень риска преждевременной смерти. Индекс разработан в ходе оценки данных Национального исследования состояния здоровья и питания (NHANES) (1999–2004 гг.), включившего 14 105 человек, 828 из которых умерли в течение 5 лет. При создании A Body Shape Index была принята во внимание прямо пропорциональная зависимость между смертностью и ОТ. Более высокое значение A Body Shape Index свидетельствует о повышенном риске смерти. В исследовании NHANES принимали участие представители белой расы, афроамериканцы и мексиканцы. При анализе этнических подгрупп была выявлена корреляция смертности и индекса A Body Shape Index у представителей белой расы и афроамериканцев, в то время как у мексиканцев подобная зависимость не прослеживалась.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — Dual-Energy X-ray Absorptiometry — рассматривается в качестве «золотого стандарта» оценки распределения жировой ткани и позволяет определить **процент общей жировой ткани, процент висцеральной жировой ткани**. Высокая

стоимость исследования, лучевая нагрузка и длительность процедуры ограничивают использование этого метода в рутинной клинической практике.

В некоторых РКИ метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии был использован для оценки эффективности тестируемого препарата в отношении снижения массы тела. При оценке горизонтальных послойных изображений в некоторых исследованиях выявлено, что процент содержания жировой ткани соответствует ее процентному содержанию в срезе $L_{IV}-L_{V}$. Другие исследователи предлагают отдавать предпочтение срезу, проходящему через L_I-L_{II} . При автоматическом подсчете процента общего депо жировой ткани и его компартментов учитывается площадь сечения среза с плотностью от -50 до -250 ЕдН.

Биоимпедансометрия позволяет мониторировать состав тела человека при прохождении тока заданной частоты, скорость проведения которого различна в жировой и мышечной ткани. Важно, что метод позволяет оценить процентный состав мышечной, общей жировой и висцеральной жировой ткани. Ограничениями метода являются искажение результатов при наличии отеков и патологии кожи (например, гипергидроз, гиперкератоз), а также невозможность применения биоимпедансометрии у лиц с имплантированными кардиостимуляторами и эндопротезами, а также у пациентов с нарушениями сердечного ритма и у беременных.

Исследования, выполненные в течение нескольких последних лет, показали, что тяжесть осложнений ожирения, таких как нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, совсем не обязательно коррелируют со степенью выраженности накопления общего жира. В то же время они связаны с распределением жира в теле пациента. Высокое отношение талия/бедро является выражением наличия ожирения верхней части тела или абдоминального ожирения. Однако необходимо отметить, что «талиа» указывает как на абдоминальное, подкожное, так и на абдоминально-висцеральное ожирение. С помощью МРТ можно решить этот вопрос, и величина более 0,4 будет *свидетельствовать о висцеральном ожирении*. Висцеральное ожирение, синдром висцерального жира, определенное с помощью МРТ, тесно связано с наличием болезни коронарных артерий сердца. Так, по данным литературы, основанным на анализе МРТ у больных с болезнью коронарных сосудов сердца, отмечено значительное увеличение объема именно висцерального жира, наряду с дислипидемией, нарушением углеводного обмена и повышением АД.

1.6. ОЖИРЕНИЕ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Подводя итоги нашим классическим представлениям об ожирении, следует отметить, что это комплексное и многофакторное заболевание (рис. 1.25).



Рис. 1.25. Ожирение — комплексное и многофакторное заболевание

Казалось бы, на данном рисунке представлены практически все факторы, так или иначе участвующие в развитии ожирения. Однако следует упомянуть и так называемые нетрадиционные факторы, которые могут приводить к развитию ожирения (рис. 1.26).

Обратите особое внимание на социальные факторы. В ряде исследований было показано, что риск развития ожирения намного выше в случае наличия ожирения у ваших друзей, нежели наличие ожирения у ваших родственников!

Современная трактовка ожирения звучит как **чрезмерное накопление энергии в виде жира, оказывающего негативное влияние на здоровье человека!**

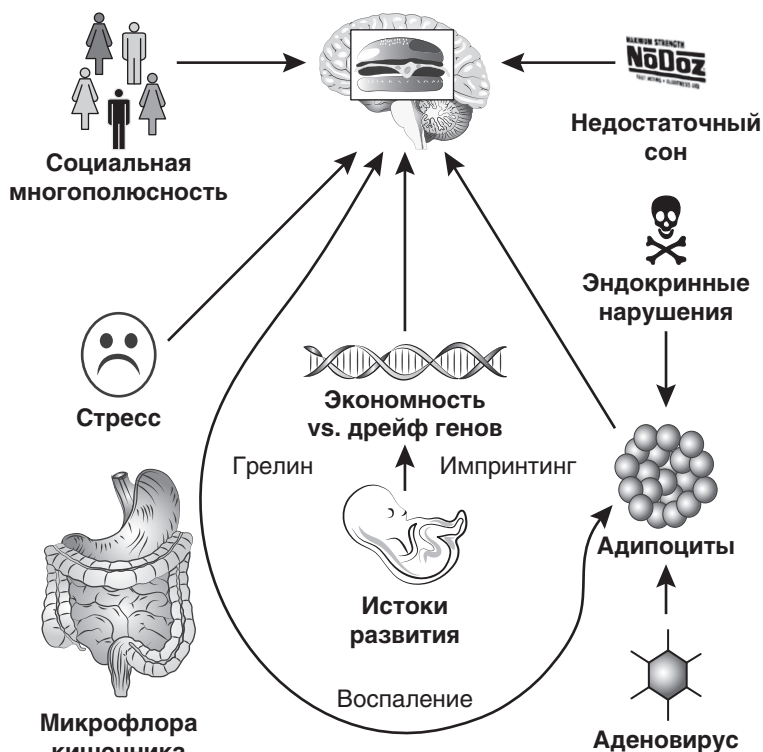


Рис. 1.26. Нетрадиционные причины ожирения

И основной причиной ожирения является длительно сохраняющийся положительный энергетический баланс (рис. 1.27).

Важную роль в регулировании баланса энергии в организме человека играет **метаболическая гибкость** — способность переключать источники энергии во время голодания и, наоборот, приема пищи (рис. 1.28).

Принципиально важно, что жировая ткань — *и это не измеряется килограммами!* — находится в динамическом, постоянно меняющемся состоянии, в зависимости от разных условий она способна **менять свои объемы**.

Несомненный интерес представляют данные, касающиеся экспансии жировой ткани, играющей ключевую роль в метаболической гибкости (пластичность), необходимой для приспособления к изменениям

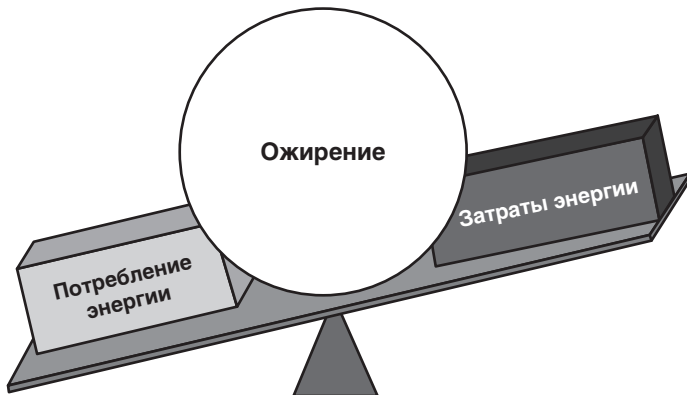


Рис. 1.27. Основная причина ожирения — длительно сохраняющийся положительный энергетический баланс



Рис. 1.28. Роль метаболической гибкости

режима питания, температуры, физической активности и другим наружным изменениям!

И наоборот, недостаточная экспансия жировой ткани может приводить:

- ▶ к нарушению адипогенеза;
- ▶ эктопическому отложению липидов;

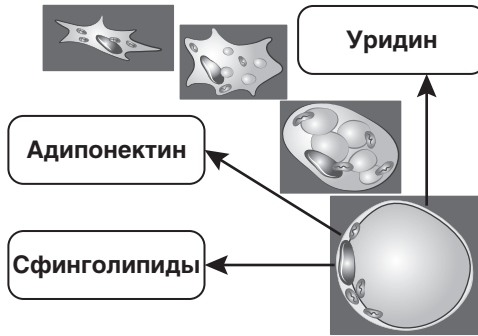


Рис. 1.29. Уридин — важный метаболический посредник

- ▶ нарушению интестинальных барьеров;
- ▶ хроническому системному воспалению (!);
- ▶ системной инсулинорезистентности.

В этой связи следует отметить, что одним из наиболее важных метаболических посредников, обеспечивающих **пластичность** жировой ткани, является **уридин (рис. 1.29)**.

Известно, что уридин играет важную роль в обеспечении:

- ▶ терморегуляции;
- ▶ роста и пролиферации клеток;
- ▶ репродукции;
- ▶ сигнализации инсулина;
- ▶ контроля гликемии;
- ▶ защиты от ишемии;
- ▶ иммунного ответа на рак;
- ▶ иммунного ответа на инфекцию.

Отмечено, что уровень уридина зависит от приема пищи или, наоборот, от состояния голодания (рис. 1.30, 1.31). В состоянии голодания уровни уридина в жировой ткани высокие и, напротив, низкие в печени.

Следует знать, что биосинтез уридина тщательно сбалансирован против глюконеогенеза в печени. Когда биосинтез уридина снижен при голодании, процессы глюконеогенеза существенно усилены. Таким образом, уридин является одним из важных регуляторов гомеостаза энергии в организме человека!

Важно отметить, что наряду с жировой тканью уридин производится в печени, причем гепатоцит является основным местом биосинтеза уридина.

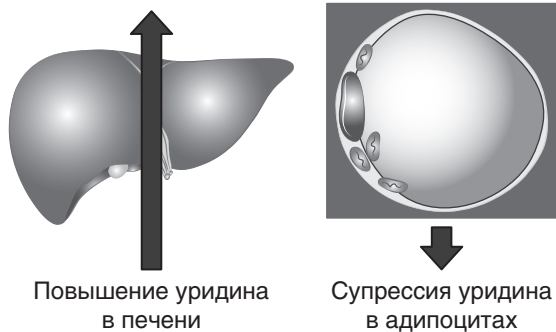


Рис. 1.30. Уровень уридина в ответ на прием пищи

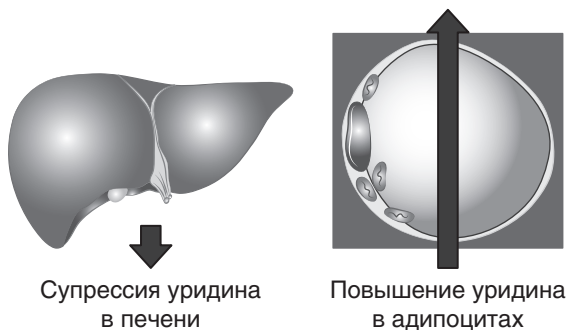


Рис. 1.31. Уровень уридина в состоянии голода

Также следует отметить, что высшим регулятором этих процессов является фактор Xbp1s (рис. 1.32).

Несомненно, важное значение представляет ответ на вопросы, до каких пределов могут увеличиваться размеры жировой клетки и какие факторы регулируют эти процессы?

Обратите внимание: в настоящее время установлен новый игрок, регулирующий размер адипоцита, — **экстрацеллюлярный матрикс**. Важно знать, что экстрацеллюлярный матрикс окружает клетки всех тканей и органов нашего организма. Экстрацеллюлярный матрикс состоит из коллагена, протеинов, липидов, сахаров и других биологически активных субстанций.

Известно, что экстрацеллюлярный матрикс играет важную роль в развитии метаболического синдрома, инсулинорезистентности

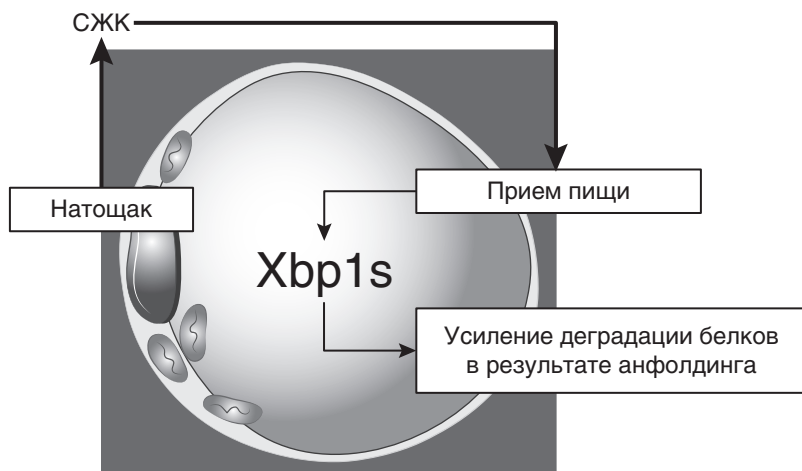


Рис. 1.32. Факторы, влияющие на производство и секрецию уридина

и фиброза при целом ряде заболеваний. Например, жировые клетки должны расширяться и сокращаться по отношению к приему пищи (метаболическая гибкость). Следовательно, если корсет — экстрацеллюлярный матрикс — будет разрушен в результате увеличения размера жировых клеток, это может способствовать **развитию воспаления** с последующим развитием системной инсулинорезистентности. Таким образом, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса жировой ткани необходимо для большинства физиологических, адаптивных ответов жировой ткани (рис. 1.33, см. цв. вклейку).

В связи с вышеизложенным в настоящее время все чаще возникает вопрос: адипоциты — это наши друзья или наши враги? *И всегда ли увеличение объема жировой ткани приводит к серьезным метаболическим нарушениям?*

В рамках Всемирного конгресса «От противоречий до согласия в области диабета, артериальной гипертензии и ожирения» — CODNY, 2013, состоялась крайне интересная дискуссия «Парадоксы ожирения». В 2014 г. в журнале «Diabetes Care» была опубликован материал «Парадоксы ожирения действительно существуют» (V. Hainer, I. Aldhoon-Hainerova).

В частности, авторы сообщили, что более 10 лет назад Gruberg с соавт. выявили лучшие исходы после чрескожного коронарного вмеша-

тельства у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, страдающих сердечной коронарной недостаточностью, по сравнению с группой пациентов с нормальным весом. Этот неожиданный феномен был описан ими как парадокс ожирения. Кроме того, пациенты с нормальным весом имели более высокую частоту тяжелых госпитальных осложнений, в том числе кардиальную смерть. В течение года наблюдения после хирургического лечения у пациентов со сниженным и нормальным весом регистрировалась более высокая частота смертности по сравнению с пациентами с избыточным весом и ожирением. Систематизированное изучение 40 когортных исследований, включающих 250 152 пациентов, выявило статистически значимое снижение общей смертности [относительный риск (RR) 0,87] и кардиоваскулярной смертности (RR 0,88) у пациентов с избыточной массой тела. Эти риски смертности не увеличивались у пациентов с ожирением (ИМТ 30–35 кг/м²) по сравнению с пациентами с нормальным весом. Однако пациенты с тяжелым ожирением (ИМТ \geq 35 кг/м²) демонстрировали максимальный риск смертности (от англ. — relative risk — RR 1,88) от кардиоваскулярной патологии. Парадокс ожирения также был подтвержден у пациентов с гипертонической болезнью и коронарной сердечной недостаточностью. У пациентов с гипертонической болезнью частота смертности, миокардиальных инфарктов и нарушения мозгового кровообращения была ниже у пациентов с избыточной массой тела (RR 0,77), пациентов с ожирением I степени (RR 0,68), II и III степени (RR 0,76) по сравнению с группой пациентов с нормальным весом. В этой большой выборке пациентов с гипертонической болезнью ($n=22\ 576$) парадокс ожирения в основном проявлялся за счет снижения общей смертности.

Недавнее исследование взаимосвязи ИМТ со смертностью у пациентов с миокардиальным инфарктом требует отдельного внимания. Была обнаружена статистически достоверная обратная взаимосвязь между ИМТ и показателем общей смертности в течение 1 года: у пациентов с нормальным весом смертность в течение 1 года составляла 9,2%, при избыточной массе тела — 6,1%, у пациентов с ожирением — 4,7%, при тяжелой степени ожирения 4,6% ($p < 0,001$). Этот защитный эффект избыточного веса и ожирения не сравнивали с возрастом, полом, наличием СД у пациентов. Однако риск смертности у пациентов с миокардиальным инфарктом увеличивался при ИМТ >40 кг/м².

Исследования, проведенные у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, также показали парадоксальное снижение смертности у пациентов с более высоким ИМТ. Эти наблюдения относились

к так называемой обратной эпидемиологии. Взаимосвязь между ИМТ и внутрибольничной смертностью была проанализирована на 108 927 пациентах, зарегистрированных в регистре Acute Decompensated Heart Failure National Registry (Национальный регистр острой декомпенсированной сердечной недостаточности) за 3-летний период. Частота внутрибольничной смертности снижается в линейной форме при последовательно повышающемся ИМТ. Для каждого шага увеличения ИМТ на 5 кг/м² риск смертности снижался на 10%.

Эти данные заставляют задуматься, относится ли парадокс ожирения ко всем пациентам с сердечной недостаточностью. В частности, Zamoga и соавт. подтвердили парадокс ожирения у пациентов с сердечной недостаточностью в основном неишемической природы.

Дальнейшие исследования в течение последних 10 лет зарегистрировали, что парадокс ожирения, или обратная эпидемиология, не специфичны для коронарных заболеваний, гипертонической болезни и сердечной недостаточности. Защитный эффект избыточного веса и ожирения также исследовался при других хронических заболеваниях и был продемонстрирован при следующих заболеваниях и состояниях.

1. *Заболевания периферических артерий*: показатель общей смертности у пациентов с периферическими артериальными заболеваниями снижался при увеличении ИМТ, достигая 54% при сниженном весе, 50% при нормальном весе, 40% при избыточном весе и 31% у пациентов с ожирением. Эта парадоксальная взаимосвязь частично объясняется увеличением частоты встречаемости хронических обструктивных бронхолегочных заболеваний у пациентов с низкой массой тела. Позже была обнаружена обратная корреляция между ИМТ и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с заболеваниями периферических и коронарных артерий, но только не у тех, у которых присутствовали цереброваскулярные расстройства.
2. *Инсульт*: избыточная масса тела и ожирение способствуют лучшей выживаемости пациентов после инсультов по сравнению с группой пациентов с нормальной массой тела. В другом исследовании ожирение I степени было связано со сниженным риском послеоперационного нарушения мозгового кровообращения после проведения каротидной эндартерэктомии.
3. *Тромбоэмболия*: пациенты с ожирением и острой венозной тромбоэмболией умирали в 2 раза реже, чем пациенты с нормальным весом. В дополнение надо указать, что в этой выборке пациен-

- тов частота обширных несмертельных осложнений, связанных с кровотечениями, была выше у пациентов с низким ИМТ.
4. *Послеоперационные осложнения у пациентов после хирургических вмешательств на сердце:* пациенты с ожирением и морбидным ожирением после коронарного шунтирования имели более низкую частоту послеоперационных осложнений (реинтубация, повторное зондирование, задержка в отделении интенсивной терапии, 30-дневная смертность), чем пациенты с более низким ИМТ.
 5. *Осложнения во время катетер-абляции предсердной фибрилляции:* пациенты с менее крепким телосложением были более подвержены развитию осложнений по ходу процедуры с использованием интракардиальной эхокардиографии. Низкая масса тела являлась достоверным фактором риска ($p=0,013$), с нарастанием риска возникновения осложнений на 0,8% на каждые 10 кг недостатка массы тела.
 6. *Внутрибольничная смертность* в отделении хирургической реанимации и интенсивной терапии.
 7. *Смертность у пациентов после небариатрического общехирургического лечения.* Более низкий риск смерти наблюдался у пациентов с умеренным ожирением и избыточной массой тела по сравнению с пациентами с нормальным весом.
 8. *СД 2-го типа:* среди пациентов с СД 2-го типа и сопутствующей кардиоваскулярной патологией более низкая частота смертности регистрировалась при избыточном весе и ожирении. Более того, снижение веса было связано с повышением заболеваемости и смертности за время наблюдения; среднее время наблюдения составляло 34,5 мес.
 9. *Риск ампутации у молодых пациентов с СД* снижался при увеличении ИМТ.
 10. *Хронические обструктивные бронхолегочные заболевания и их обострения.*
 11. *Пациенты, нуждающиеся в гемодиализе:* более высокий риск смертности был обнаружен у пациентов с более низким ИМТ и потерей веса. В этом случае парадокс ожирения можно объяснить потерей мышечной массы с сопутствующим снижением уровня сывороточного креатинина.
 12. *Пациенты в критическом состоянии:* некоторые исследования обнаружили, что пациенты с экстремальным ожирением в отделении реанимации имеют более низкий показатель смертности

(RR 0,77). Однако эта взаимосвязь не была достоверно подтверждена. Пациенты с тяжелым ожирением (ИМТ ≥ 40 кг/м²) проводили больше времени на механической вентиляции легких и в отделении реанимации.

13. *Остеопороз*: еще 10 лет назад остеопороз считался болезнью, которая очень хорошо лечится у людей с ожирением. Это происходит из-за связанного с ожирением повышения уровней лептина, инсулина и эстрогенов, которые стимулируют рост костей и ремоделирование костей. Недавно было продемонстрировано, что не только общее, но и висцеральное ожирение имело обратную корреляцию с частотой остеопороза у женщин пожилого возраста.

Анализируя данные, приведенные в обзоре «Парадоксы ожирения действительно существуют», V. Hainer делает попытку объяснить данный парадокс с позиции возраста и менее рискованного ожирения. По мнению автора, большинство исследований, которые подтверждали парадокс ожирения, были когортными, выборка в основном состояла из пациентов более старшего возраста. В исследовании Lainscak и соавт. проведена оценка 9 крупных исследований о парадоксе ожирения при хронических заболеваниях. Восемь из них включали субъектов со средним возрастом >62 лет. И только исследование Copenhagen City Heart Study проводило оценку более молодых пациентов (средний возраст 56 ± 11 лет).

Распределение по возрасту ассоциируется с достоверным снижением потребления энергии и окисления жиров при увеличении возраста, потерей мышечной массы, нарастанием жировой инфильтрации мышечной ткани и накоплением висцерального жира. Аккумуляция висцерального жира при абдоминальном ожирении связана с вялотекущим воспалением, нарушениями липидного обмена, холестеринемией, повышенным риском развития СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Абдоминальное ожирение чаще ассоциировано с повышенной смертностью; наивысший RR смерти среди мужчин и женщин определен при ОТ $>2,05$ в когорте из 359 387 участников исследования, принимавших участие в исследовании European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study, за которыми наблюдали в течение 9,7 лет. В то же время по результатам данного исследования был сделан вывод, что объем бедер не влиял на риск смертности. Эти результаты могут подтвердить следующую гипотезу, объясняющую парадокс ожирения: пациенты с абдоминальным ожирением умирают в более раннем воз-

расте, особенно в группе возрастных пациентов с ожирением, а пациенты с другими формами ожирения (скопление жировой ткани в нижней части тела), с меньшим относительным риском смертности, имеют большую продолжительность жизни. Также необходимо принимать во внимание тот факт, что у возрастных пациентов с поздним началом ожирения из-за более кратковременного его наличия риски заболеваемости и смертности не успевают реализоваться.

Необходимо упомянуть, что парадокс ожирения изучался и через призму старения тела. Существует несколько объяснений, почему более высокий ИМТ парадоксально улучшает прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью. Так, Ogeoroulos и соавт. оценивали строение тела, используя двойную рентген-абсорбциометрию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, и обнаружили, что ИМТ не соответствовал количеству жировой ткани тела в 41% случаев. В когортах пациентов с нормальным весом, избыточной массой тела и пациентов с ожирением в возрасте 62–66 лет ИМТ был более чувствительным индикатором безжировой (мышечной) массы тела, а не ожирения. Безжировая (мышечная) масса тела, но не жировая ткань, была связана с благоприятными изменениями прогностических факторов: сила рукопожатия, более низкий уровень натрийуретического пептида NH_2 -pro-B-типа, показатель смертности среди пациентов с острой и хронической сердечной коронарной недостаточностью. Другие исследователи предположили, что снижение ИМТ могло быть следствием комплексного синдрома «недоедание-воспаление» (malnutrition-inflammation complex syndrome), что могло стать причиной худшего прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, как и у пациентов, находящихся на поддерживающем диализе.

Следует подчеркнуть, что V. Hainer с соавт. анализировали парадокс ожирения и под углом кардиореспираторной тренированности, а также повышенной мышечной силы. В частности, за последние десятилетия во множестве исследований продемонстрировано, что пациенты с ожирением и повышенной кардиореспираторной тренированностью имели более низкий уровень общей смертности, сердечно-сосудистой, метаболической и онкологической заболеваемости. К тому же парадокс ожирения частично можно объяснить уровнем кардиореспираторной тренированности. Результатом кардиореспираторной натренированности может стать «здоровое» ожирение, которое сдерживает метаболические нарушения, вызванные возрастными изменениями, что в итоге связано с более высокой продолжительностью жизни. Недавно было

показано, что у мужчин с известной или предполагаемой коронарной недостаточностью кардиореспираторные тренировки значительно изменяют взаимосвязь между ожирением, сердечно-сосудистой и общей смертностью.

Мышечная масса не всегда влияет на мышечную функцию, последняя сильно отличается и зависит от размера, количества и сократительной способности мышечных волокон, жировой инфильтрации, содержания коллагена и т.д. Исследования последних лет подчеркивают, что наиболее важным фактором, влияющим на риск смертности, является не мышечная масса, а мышечная сила как показатель качества мышечной ткани. Независимо от кардиореспираторной тренированности мышечная сила находится в обратной взаимосвязи с метаболическими рисками. Силу рукопожатия легко измерить при помощи изометрической динамометрии. Сила рукопожатия обеспечивает оценку рисков, как и сила квадрицепса, которую оценивают с помощью изокинетической динамометрии. В Японии сила рукопожатия была рекомендована в качестве фактора прогноза у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Надо отметить, что более высокая сила рукопожатия, связанная с лучшим питанием и физической тренированностью у некоторых пациентов с ожирением, может быть простым маркером лучшего исхода застойной сердечной недостаточности.

Интересно отметить, что парадокс ожирения анализировался и в зависимости от эндотелиальных стволовых клеток, выработки тромбоксана, чувствительности к грелину, а также от наличия растворимых рецепторов к ФНО.

На наш взгляд, наиболее интересные данные представлены в отношении эндотелиальных стволовых клеток. Менее выраженный атеросклероз коронарных артерий, обнаруженный при аутопсии пациентов с высокой степенью ожирения, является еще одним парадоксом ожирения. *Viasucci* и соавт. доложили о парадоксальной сохранности функционирования сосудов у людей с высокой степенью ожирения. У этих пациентов были обнаружены наилучшие показатели функционирования сосудистого русла: наибольшее расширение сосуда при кровотоке и наименьшая толщина интимы сосуда по сравнению с пациентами с легкой степенью ожирения и нормальным весом.

Таким образом, несмотря на то что ожирение признано значимым фактором риска в развитии сердечно-сосудистой патологии и диабета, более высокий ИМТ может быть связан с более низкой заболеваемостью, смертностью и лучшим исходом при некоторых хронических за-

болезнях и состояниях. Этот защитный эффект ожирения был описан как парадокс ожирения, или обратная эпидемиология. Однако необходимо обратить внимание на то, что ИМТ — это грубый и далеко не идеальный антропометрический показатель, который не принимает во внимание соотношение массы жировой ткани к общей массе тела, нутритивный статус (сбалансированность питания), кардиореспираторную тренированность, распределение жировой ткани в организме и другие факторы, влияющие на риски для здоровья и смертность пациентов.

Важно обратить внимание, что, приводя доказательства существования парадокса ожирения, авторы заканчивают свой обзор следующим заключением: «... Тем не менее обсуждение существования парадокса ожирения не должно привести к недооценке пагубного воздействия ожирения на развитие сердечно-сосудистых и обменных заболеваний, которые требуют профилактики и постоянного наблюдения».

Несомненный интерес в рамках дискуссии вызвала публикация E. Standl, M. Erbach, O. Schnell «Парадокса ожирения не существует», опубликованная в журнале «Diabetes Care».

В частности, авторы указали, что замечательный обзор докторов Hainer и Aldhoon-Hainerov «Парадокс ожирения существует» справедливо обратил наше внимание на так называемую обратную эпидемиологию, которая говорит о том, что лучшие исходы некоторых заболеваний связаны с ожирением у пациентов с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая сердечную недостаточность. Однако на уровне первичной обработки данных при изучении больших когорт пациентов, например, 359 387 участников, набранных в исследование European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study с наблюдением за пациентами в течение 9,7 лет, увеличение ОТ как признак ожирения четко ассоциировалось с увеличением смертности в данной группе пациентов. Существует множество подобных исследований, подтверждающих важную первичную роль ожирения в связи с более высокой общей смертностью и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью.

Более того, надо учитывать, что эпидемиология никогда не подтверждает причинность, даже при результатах, полностью противоположных ожидаемым. В действительности может существовать множество причин, почему такая обратная эпидемиология наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ошибки выборки, влияние лечения, определенный фенотип пациентов

с сердечно-сосудистыми заболеваниями с различным весом и прогнозом, а также множественную сопутствующую заболеваемость.

РКИ на данный момент являются топовыми в доказательной медицине и дают наиболее достоверную информацию как по заболеваниям, так и по результатам терапии. Однако надо отметить, что большинство РКИ по изучению влияния потери веса на работу сердечно-сосудистой системы еще в процессе проведения, и пока представлены немногие публикации с первичными данными, основанными на этих исследованиях.

Таким образом, дискуссии о парадоксе ожирения не должны влиять на врачей и пациентов и мешать им задуматься о правильном образе жизни (включающем регулярную физическую нагрузку, положительное влияние которой мы не обсуждали в этой статье), особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение — один из ведущих факторов, приводящих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений; основываясь на парадоксе ожирения, пациенты могут упустить жизненно важный шанс преуспеть в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями путем нормализации массы тела. Нелогичная обратная эпидемиология влияния массы тела, наблюдаемая при проведении некоторых исследований на пациентах с существующей сердечно-сосудистой патологией, не обязательно означает, что парадокс ожирения существует. Есть множество причин, почему пациенты с более низкой массой тела чаще имеют негативные исходы, включающие сопутствующую патологию, какексию сердца, анаболическую недостаточность, вызванную заболеваниями сердца и несоответствующей терапией. К тому же надо отметить влияние отбора пациентов и их выживаемость в долговременных исследованиях как важнейший фактор, подчеркивающий необходимость доказательной медицины и ведения всех пациентов в соответствии с современными методическими рекомендациями.

1.7. МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВОЕ И НЕЗДОРОВОЕ ОЖИРЕНИЕ

Следует особо отметить, что в настоящее время активно разрабатывается концепция так называемого метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения.

Несмотря на то что ожирение приняло масштабы мировой эпидемии, часть лиц, страдающих ожирением, могут не иметь повышенного риска развития метаболических осложнений. Таким образом, их фено-

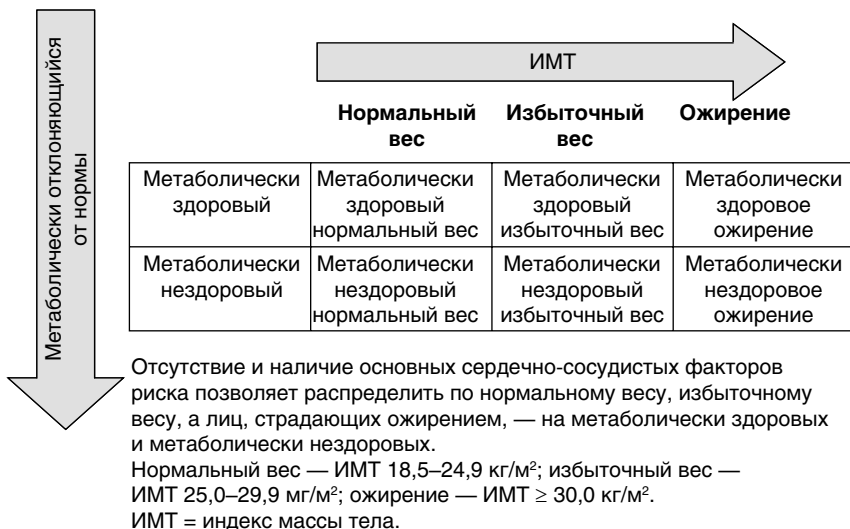


Рис. 1.34. Классификация соотношения массы жира в соответствии с индексом массы тела и метаболического здоровья

тип может быть отнесен к метаболически здоровому ожирению. Эта новая концепция метаболически здорового ожирения может приобрести огромное значение для стратификации лиц, нуждающихся в медикаментозном лечении.

Люди с метаболически здоровым ожирением представляют собой подгруппу, которая соответствует классификации ожирения по ИМТ (≥ 30 кг/м²), но не имеет других главных сердечно-сосудистых факторов риска (рис. 1.34).

Данная подгруппа, как полагают, имеет гораздо более низкий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с тучными людьми, напротив, имеющими основные сердечно-сосудистые факторы риска и метаболически нездоровое ожирение.

Термин «метаболически здоровое ожирение» подразумевает, что лица с этим фенотипом не имеют более высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем люди, не страдающие ожирением. В то же время классификация метаболически здорового ожирения и метаболически нездорового ожирения в обоих случаях требует определения ИМТ и сердечно-сосудистых факторов риска.

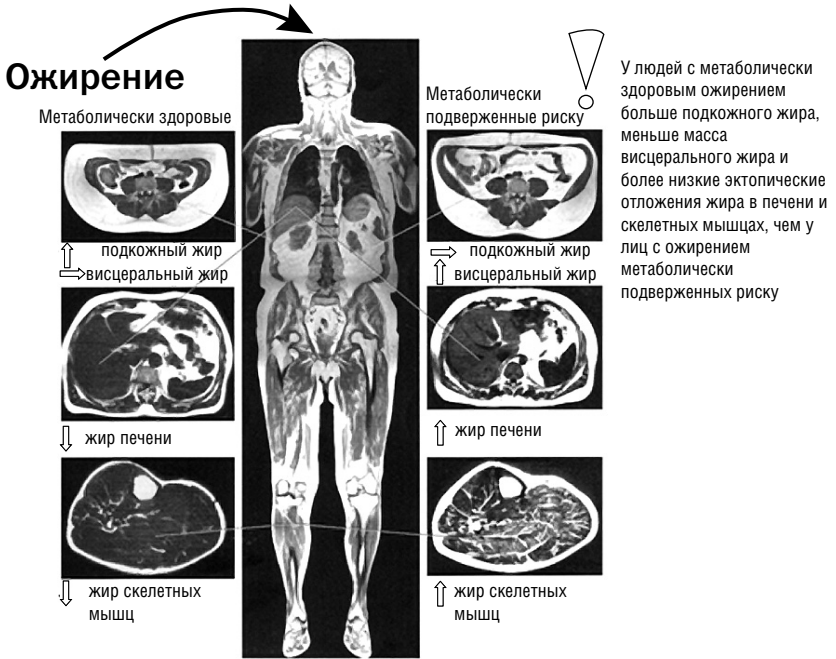


Рис. 1.35. Распределение жира в организме метаболически здоровых и метаболически подверженных риску лиц, страдающих ожирением

Это свидетельствует о том, что необходимы проспективные исследования, для того чтобы продемонстрировать, что люди, классифицированные как имеющие метаболически здоровое ожирение, защищены от сердечно-сосудистых осложнений ожирения.

Согласуясь с данными, полученными на животных, у лиц с ожирением установлены различные метаболические фенотипы, связанные с разными вариантами распределения жира (рис. 1.35). Причем наибольшие различия можно наблюдать при распределении жира в скелетных мышцах, и особенно в печени. Содержание жира в печени в значительной степени ассоциировано с чувствительностью к инсулину, причем намного больше, чем масса висцерального жира в целом. Более того, накопление жира в печени и невисцеральный жир являются независимыми атеросклеротическими факторами риска, связанными с кальцификацией коронарных артерий или абдоминальной аорты.

Из-за отсутствия в настоящее время общепринятого определения метаболически здорового ожирения непонятно, каким образом концепция метаболически здорового ожирения может быть внедрена в клиническую практику.

У людей с метаболически здоровым ожирением больше подкожного жира, меньше масса висцерального жира и более низкие эктопические отложения жира в печени и в скелетных мышцах, чем у лиц с ожирением, метаболически подверженных риску.

Обратите внимание на представленные на рис. 1.36 (см. цв. вклейку) данные, характеризующие структурное распределение жира, определяемое с помощью МРТ и магнитно-резонансной спектроскопии.

В случае метаболически здорового ожирения чувствительность к инсулину сохранена, а при метаболически нездоровом ожирении отмечается системная инсулинорезистентность.

Обсуждая метаболически нездоровое ожирение, следует упомянуть несколько современных гипотез.

Адипокиновая гипотеза. Ожирение сопровождается существенным изменением профиля гормонов, секретируемых жировой тканью (адипокинов). В этом случае жировая ткань секретирует пропорционально больше адипокинов, которые вызывают инсулинорезистентность, и, напротив, намного меньше адипокинов, которые обеспечивают сохранную чувствительность к инсулину.

Воспалительная гипотеза. Ожирение ассоциировано с повышением секреции адипокинами хемокинов, которые вызывают инфильтрацию макрофагами, к тому же ожирение связано с усилением активации макрофагов. В свою очередь активированные макрофаги продуцируют цитокины, отрицательно влияющие на чувствительность тканей и органов к инсулину.

Гипотеза способности жировой ткани к расширению (метаболическая гибкость). Жировая ткань имеет ограниченную способность к расширению. Эта возможность определяется экстрацеллюлярным матриксом и индивидуально предопределена генетическими факторами и факторами окружающей среды.

В тех случаях, когда достигается предел расширения жировой ткани и жир более не может откладываться в жировой ткани, создается возможность для эктопии жира в нежировых органах и тканях, таких как печень и мышцы. Гипотеза предполагает, что в результате этих процессов инсулинорезистентность развивается опосредованно, через **липотоксический** механизм.

Вышесказанное можно проиллюстрировать рисунком, на котором представлена эктопия жира с развитием нарушенной секреции инсулина. Причем эти изменения обнаружены на ранних этапах развития патологического процесса у пациентов с предиабетом! (рис. 1.37, см. цв. вклейку).

Обратите внимание, жировая ткань, являясь важным эндокринным органом, фактически регулирует метаболизм всего организма (рис. 1.38, см. цв. вклейку). Причем упомянутый на рис. 1.37 транспортер глюкозы GluT-4 захватывает и переносит глюкозу внутрь клетки, регулируя внутри- и внеклеточные уровни глюкозы. Усиление транспорта глюкозы в жировой ткани улучшает системную чувствительность к инсулину посредством вовлечения глюкозы в синтез ЖК.

Чрезвычайно важно отметить, что в настоящее время огромная роль в установлении метаболического здоровья или нездоровья принадлежит **адипонектину**! Считается, что адипонектин является ключевым медиатором обеспечения и поддержания метаболической гибкости (рис. 1.39, см. цв. вклейку).

Нарушения действия адипонектина являются отличительной чертой заболеваний, связанных с ожирением (рис. 1.40, см. цв. вклейку).

Снижение эффектов адипонектина при ожирении играет причинную роль в развитии заболеваний, связанных с ожирением, таких как СД 2-го типа, ожирение печени, атеросклероз, рак и другие, в которых задействованы два механизма нарушенных эффектов адипонектина: абсолютное снижение адипонектина и уменьшение рецепторов адипонектина AdipoR1/R2. Они оба, как предполагается, вызваны, по крайней мере частично, усилением окислительного стресса, воспаления и гиперинсулинемии при ожирении.

Известно, что адипонектин повышает уровень сфингозин-1-фосфата и защищает клетки от апоптоза, индуцированного повышенным уровнем СЖК, в первую очередь пальмитиновых кислот. Причем речь идет о гибели кардиоцитов и β -клеток поджелудочной железы. В настоящее время считается, что адипонектин-индуцированная генерация сфингозин-1-фосфата защищает кардиоциты и β -клетки от гибели.

Важно подчеркнуть, что так называемый керамидный путь активируется адипонектином и полностью зависит от рецепторов адипонектина — AdipoR1/AdipoR2. Как было показано в ряде исследований, избыточная экспрессия адипонектина, AdipoR1, AdipoR2 снижает уровень керамидов в печени и улучшает чувствительность к инсулину. Таким

образом, соотношение между керамидами и сфингозин-1-фосфатом играет роль **реостата** (рис. 1.41, см. цв. вклейку).

Вне всякого сомнения, дальнейшая работа в отношении AdipoR1–2 должна способствовать улучшению нашего понимания молекулярных механизмов действия адипонектина и заболеваний, связанных с ожирением, таких как СД, и уменьшением продолжительности жизни.

В этом плане внимание следует сосредоточить на разработке противодиабетических препаратов и препаратов, способных увеличить продолжительность жизни с использованием агониста AdipoR в качестве мишени.

В этой связи считаю необходимым обратить внимание читателей на рис. 1.42 (см. цв. вклейку), на котором представлены современные стратегии, направленные на усиление эффектов адипоцитов и патофизиологическая роль адипонектина/AdipoR1–2 в развитии ожирения.

В настоящее время известно несколько стратегий усиления эффектов адипонектина.

- ▶ Во-первых, повышение уровня самого адипонектина, например путем инъекции.
- ▶ Во-вторых, использование соединений, повышающих регуляцию адипонектина.
- ▶ В-третьих, активирование AdipoRs: соединения малых молекул и активирующие антитела против AdipoRs.
- ▶ В-четвертых, повышение уровня AdipoRs.
- ▶ Повышенная активация адипонектина и AdipoRs-путей, таких как физическая активность, могут оказать благотворное влияние на здоровое долголетие и заболевания, такие как СД 2-го типа, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, рак, неалкогольный стеатогепатит и т.д.

Считаю также, что крайне важно обратить ваше внимание на трансляционные исследования, направленные на изучение возможных вариантов использования адипонектина и AdipoR1–2 (рис. 1.43, см. цв. вклейку).

Мы с вами стоим на пороге новой эры понимания проблемы ожирения, мы уходим от разговоров об эффективности борьбы с ожирением, измеряемой в килограммах (!), — появляются реальные возможности управлять метаболизмом жира!

Интересно отметить, что в настоящее время в зависимости от ИМТ выделено 6 метаболических фенотипов (рис. 1.44, см. цв. вклейку). Обратите внимание: метаболически нездоровыми могут быть лица с абсолютно нормальным ИМТ!

Обсуждая новую концепцию метаболически здорового ожирения, следует сделать **несколько важных выводов**.

- ▶ Концепция метаболически здорового ожирения и метаболически нездорового ожирения может стать принципиально важной в управлении метаболизмом жира!
- ▶ В настоящее время отсутствуют единые общепринятые критерии определения метаболического здоровья или нездоровья!
- ▶ Биологические основы эти двух (?) фенотипов нуждаются в дальнейшем изучении.
- ▶ Проходящий, транзиторный характер метаболически здорового ожирения.
- ▶ Некоторые лица с ожирением инсулинорезистентны, а некоторые — совсем **нет!**
- ▶ Существуют индивидуальные различия метаболических ответов на терапевтические вмешательства!
- ▶ Что изменится с принятием новой концепции ожирения в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности?

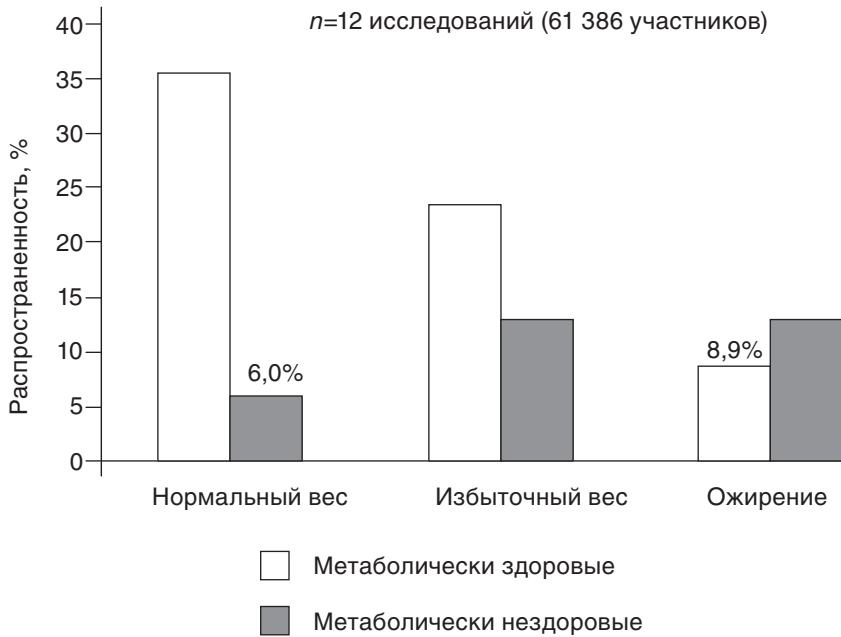
Важно, что уже существуют предложения по классификации метаболически здорового ожирения:

- ▶ отсутствие абдоминального ожирения (ОТ: мужчины ≤ 102 см, женщины ≤ 88 см);
- ▶ отсутствие компонентов метаболического синдрома, например, нормальное АД, нормальные значения липидов, нормальные показатели глюкозы натощак, нормальное содержание С-реактивного белка;
- ▶ гомеостатическая модель НОМА-IR подтверждает инсулиночувствительность;
- ▶ высокий уровень кардиореспираторной подготовки.

В то же время существует настоятельная необходимость в специализации метаболически здорового ожирения (рис. 1.45).

В связи с вышеизложенным возникает естественный вопрос: существует ли 100% метаболическое здоровье? Большинство ученых в настоящее время сходятся во мнении, что метаболически здоровое ожирение, по всей видимости, является транзиторным состоянием, которое спустя какое-то время прогрессирует в метаболическое нездоровье с последующими неблагоприятными исходами.

Так, в исследовании R. Eshtiaghi и соавт. (2015) показано, что из 916 пациентов в группе метаболического здорового ожирения за 10-лет-



Kramer C.K. et al. *Annals of Internal Medicine* 159:758-69, 2013

Рис. 1.45. Доля метаболически здоровых и нездоровых среди людей с нормальным, избыточным весом и ожирением

ний период наблюдения 50% (!) пациентов перешли в категорию метаболически нездоровых.

Практически аналогичные результаты были получены М. Nemez и соавт. (2015) на клиническом материале: из 2422 пациентов с метаболически здоровым ожирением за 8-летний период наблюдения 44% перешли в категорию метаболически нездоровых.

Обсуждая вопросы, связанные с метаболическим здоровьем, и возможные варианты развития событий при формировании как минимум двух фенотипов: метаболически здорового ожирения и метаболически нездорового ожирения, считаю необходимым обратить ваше внимание на факторы, лежащие в основе этих процессов. Другими словами, посмотреть, что идет не так (рис. 1.46, см. цв. вклейку)?

Как видно из данных, представленных на рис. 1.45, важная роль в начале развития процесса принадлежит факторам окружающей

среды, так называемым факторам-пертурбантам в сочетании с генетическими факторами. Обратите внимание на роль такого фактора, как способность жировой ткани к расширению и динамическому изменению объема. Речь идет о метаболической гибкости жировой клетки в зависимости от избыточного потребления энергии или, наоборот, недостатка физической активности.

В случае сохраненной метаболической гибкости увеличиваются размеры адипоцитов, их количество при сохранении экстрацеллюлярного матрикса, что обеспечивает нам нормальную чувствительность к инсулину и в целом нормальное функционирование жировой ткани на фоне ожирения!

В случае нарушения метаболической гибкости развивается гипертрофия адипоцитов с отложением жира в нетипичных местах — эктопия жира с последующей гипоксией, неадекватной васкуляризацией, стрессом жировой ткани. Далее развивается хроническое вялотекущее воспаление с фиброзом и дисфункцией жировой ткани.

Продолжая разговор о метаболическом здоровье или нездоровье, считаю необходимым обратить ваше внимание на метаанализ С.К. Kramer и соавт. (2013), в котором были обследованы 61 386 лиц с нормальным и избыточным весом, а также с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) по 12 важнейшим кардиометаболическим параметрам.

Анализируя результаты данного исследования, С.К. Kramer и соавт. пришли к следующим выводам:

- ▶ имеет место гетерогенность метаболического статуса среди лиц с одинаковыми показателями ИМТ;
- ▶ метаболически здоровые лица с ожирением имеют повышенный риск смерти и развития сердечно-сосудистых заболеваний в долгосрочной перспективе;
- ▶ метаболически нездоровые лица (независимо от уровня ИМТ) обладают повышенным риском развития неблагоприятных исходов по сравнению с метаболически здоровыми и с нормальной массой тела.

В настоящее время определение метаболического здоровья выглядит следующим образом: **метаболическое здоровье** \leq **кардиометаболическим отклонениям**. А в качестве кардиометаболических отклонений чаще всего обсуждаются:

- ▶ абдоминальное ожирение — ОТ > 88 см;
- ▶ гипертриглицеридемия — уровень ТГ $> 1,69$ ммоль/л;

- ▶ снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,29$ ммоль/л;
- ▶ артериальная гипертензия на терапии — систолическое АД > 130 мм рт.ст., диастолическое АД > 85 мм рт.ст.;
- ▶ гипергликемия — гликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- ▶ инсулинорезистентность — НОМА-IR $> 2,5$;
- ▶ системное воспаление — С-реактивный белок $> 0,1$ мг/дл.

И наконец, абсолютно универсальным маркером метаболического здоровья является адипонектин (Аметов А.С. и др., 2018). Сегодня адипонектин — это один из наилучших биомаркеров существования метаболического заболевания и один из наилучших проспективных маркеров кардиоваскулярного риска!

Было бы несправедливым и очень далеким от истины рассматривать метаболическое здоровье или нездоровье только в зависимости от патологии жировой ткани — нарушения метаболической гибкости или эктопии жира. Глобально, несомненно, речь идет о гомеостазе энергии в организме человека. В этой связи принципиально важно понимать, какие органы и ткани, тесно взаимодействуя с различными типами жировых тканей, обеспечивают баланс энергии, а в конечном счете — метаболическое здоровье!

Мы посчитали, что несомненный интерес представляют исследования, в первую очередь касающиеся баланса между миокинами и адипокинами. Следует отметить, что скелетные мышцы также были определены как эндокринный орган, производящий и секретирующий цитокины, названные миокинами, действующие локально и на уровне отдельных тканей (рис. 1.47, см. цв. вклейку).

Ряд исследований доказали, что скелетные мышцы секретируют определенные виды миокинов, которые могут работать как гормоны, оказывая конкретные эндокринные эффекты на висцеральный жир, или как посредники, вызывая прямое противовоспалительное действие.

Скелетные мышцы являются крупнейшим инсулиночувствительным органом в организме человека и играют важную роль в постпрандиальном гомеостазе. Нарушения действия инсулина в скелетных мышцах могут привести к патологическому состоянию инсулинорезистентности, в результате чего нормальные концентрации инсулина вызывают субнормальные неполные биологические реакции.

Следует также отметить, что главным цитокином, участвующим в «разговоре» между жировой тканью и мышцами, является ФНО- α .

Также следует обратить внимание на важнейшую роль, выполняемую инсулином и лептином в качестве сигналов о запасах энергии, регулярно поступающих в кору головного мозга.

Подводя некоторые предварительные итоги, необходимо сделать следующее заключение.

- ▶ Жировая ткань обычно составляет 20–28% общей массы тела у людей без избыточного веса, варьируя в зависимости от пола. При ожирении жировая ткань может составлять до 80% (!) общей массы тела.
- ▶ Жировая ткань различается по своей функции и зависит как от типа, так и от анатомического расположения специализированного жирового депо.
- ▶ Известно, что жировая ткань состоит из белой, коричневой и бурой жировой ткани. КЖТ больше специализируется на производстве тепла, а не на организации запасов горючего. КЖТ состоит из многоступенчатых жировых капелек и большого количества митохондрий. Симпатические нервы иннервируют КЖТ очень хорошо, и это обеспечивает прямую невральную стимуляцию производства тепла через адренорецепторы. Процесс производства тепла защищает нас от холода и обеспечивает регуляцию баланса энергии.
- ▶ Бурая и коричневая жировая ткань впервые были обнаружены у мелких млекопитающих и у младенцев, их значение расценивалось как необходимость адаптации для защиты от холода и поддержания постоянной температуры тела. Однако исследования, длившиеся более 30 лет, выполненные во время аутопсии взрослых, указали на наличие коричневых адипоцитов вокруг артерий шеи. Роль этих бурых адипоцитов у взрослых была неясна до тех пор, пока не стали использовать функциональные методы визуализации, в том числе позитронно-эмиссионную томографию.
- ▶ Подкожная жировая ткань составляет большую часть общей БЖТ человека.
- ▶ Висцеральная жировая ткань, расположенная вокруг почек (периренальная), кишечника (брыжеечная и сальниковая), сосудов (периваскулярная) и сердца (эпикардальная/паракардиальная), как правило, составляет значительно меньшую часть общей массы тела, но при увеличении ее объемов ассоциируется с гораздо большим кардиометаболическим риском.
- ▶ Жировая ткань является не просто хранилищем энергии, но и потенциальным крупнейшим эндокринным органом в организме че-

ловека, благодаря секреции многочисленных факторов она может регулировать ряд физиологических функций, включая метаболический гомеостаз, аппетит, ангиогенез, иммунитет и функционирование сердечно-сосудистой системы в целом.

- ▶ КЖТ расположена преимущественно в подключичной области, в меньших количествах — вокруг почек, сосудов и сердца.
- ▶ КЖТ отвечает за адаптивный термогенез, который сохраняет гомеостаз в ответ на тепловые стимулы.
- ▶ Повторное открытие КЖТ у взрослых людей и ее связь с множеством параметров метаболического здоровья и сердечно-сосудистых событий привели к развитию огромного интереса к возможностям активации этой ткани для борьбы с кардиометаболическими заболеваниями, связанными с ожирением.
- ▶ Было показано, что после стимула (например, физической нагрузки) коричневоподобные клетки UPC+, получившие название бежевые адипоциты, появляются в виде вкраплений в ранее считавшихся классическими белых жировых депо.
- ▶ Бежевые адипоциты отличаются по своему происхождению.
- ▶ Бежевые адипоциты происходят из линии, неразделяемой с коричневыми и белыми адипоцитами.
- ▶ Бежевые адипоциты появляются из-за трансдифференцировки ранее существовавших белых адипоцитов.
- ▶ Бежевые адипоциты появляются под воздействием обоих вышеуказанных факторов.
- ▶ У людей КЖТ представляет собой гетерогенное депо, экспрессирующее маркеры как коричневых, так и бежевых адипоцитов.
- ▶ «Коричневение» белой жировой ткани в настоящее время стало привлекательной терапевтической мишенью из-за доказательства, что бежевые адипоциты метаболически активны, способствуя как термогенезу, так и метаболическому здоровью.

Тема «коричневения» белой жировой ткани, а на самом деле возможность управления метаболизмом жира, — одна из самых интересных и многообещающих в современной эндокринологии. Другими словами, речь идет о возможности обеспечения метаболического здоровья (рис. 1.48, см. цв. вклейку).

Как видно из данных, представленных на рис. 1.48, в настоящее время известен целый ряд экстрацеллюлярных факторов — эффекторов, способных модулировать «коричневение» белой жировой ткани, включая как стимулирующие, так и подавляющие эффекторы. Обратите

внимание, что процесс «коричневения» связан с появлением белка UCP1+ адипоцитов.

Недавно выяснилось, что факторы, возникающие во время физических упражнений в скелетных мышцах, жировой ткани и потенциально в печени, действуют, вызывая «коричневение» БЖТ эндокринным и/или паракринным образом. Существование множества факторов, которые способствуют процессу «коричневения», также изменяющихся во время физических упражнений: ИЛ- β , β -аминоизомасляная кислота, метеориноподобный фактор роста фибробластов-21, натрий-уретические пептиды и т.д., привело к выводу о том, что длительные метаболические эффекты физических упражнений могут быть связаны с «коричневением» БЖТ.

В заключение мы считали крайне важным обратить ваше внимание на роль и место **циркадных часов в регулировании метаболического гомеостаза.**

Следует подчеркнуть, что регулирование циркадных часов является прекрасным примером важности центрального контроля ключевых метаболических функций.

Вращение Земли вокруг своей оси накладывает дневные циклы на всех живых существ, это привело к эволюции ритмических физиологических процессов.

Такие циклические процессы включают чередование периодов сна и бодрствования, а также метаболические пути, контролирующие хранение и окисление липидов, или гликолиз и глюконеогенез, которые лежат в основе гомеостаза глюкозы и энергии. Для управления этими процессами эволюционировала иерархическая система часов, в которой главные часы расположены в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, а периферические часы присутствуют почти в каждой клетке организма. Основные часы супрахиазматического ядра имеют период около 24 ч, но при дневном освещении они непрерывно сбрасываются и возвращаются к 24-часовому циклу. Их роль заключается в синхронизации периферических часов, которые также реагируют на другие сигналы, в частности на циклы питания.

Важный вопрос в контексте патофизиологии метаболических заболеваний заключается в том, может ли дисрегуляция основных часов или рассогласованность основных и периферических часов привести к метаболическим заболеваниям? Ожирение, диабет и сердечно-сосудистые заболевания могут быть вызваны дисрегуляцией циркадной часовой системы, вызванной, в частности, меняющейся окружающей средой,

характеризующейся воздействием искусственного света ночью, сменой работы, недостаточным сном или почти неограниченным доступом к пище, которая может потребляться в любое время.

В последнее время ученые пришли к выводу, что формирование и метаболические функции КЖТ находятся под организованной регуляцией циркадных часов (ритмов). Было показано, что внутриклеточный механизм часов обеспечивает согласованный контроль коричневого адипогенеза с последующим воздействием на адаптивный термогенез, что добавляет ранее недооцененный временной аспект к механизму регуляции развития и функционирования КЖТ.

Учитывая важную роль КЖТ в гомеостазе всего организма, физическая активность и фармакокинетические воздействия, направленные на КЖТ-модуляторную деятельность, могут предложить новые возможности профилактики и лечения метаболических нарушений, особенно связанных с циркадной дисрегуляцией.

Мы рассмотрели лишь некоторые аспекты, связанные с эпидемией нашего времени — ожирением. Необходимо отметить, что, с одной стороны, жировая ткань играет важнейшую физиологическую роль в организме человека. С другой — ожирение действительно крайне опасно для здоровья человека.

Вне всякого сомнения, только объединение усилий и интенсификация исследований позволят разработать адекватные меры лечения и профилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М., 2012. С. 14–39.
2. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М. Гипоадипонектинемия — маркер глюкозо- и липотоксичности у пациентов с СД 2-го типа и висцеральным ожирением // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7, № 2. С. 35–45.
3. Аметов А.С. Смена парадигмы терапии гликемических нарушений // Consilium Medicum. 2018. Vol. 20, № 4. С. 12–15.
4. Banak H.R., Kaufman J.S. The obesity paradox explained // Epidemiology. 2013. Vol. 24, № 3. P. 461–462.
5. Bostrom P., Wu J., Jedrychowsky M.P. et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis // Nature. 2012. Vol. 481. P. 463–468.
6. Boyle J.P., Thompson T.Y., Gregg E.W. et al. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence // Popul. Health Metr. 2010. Vol. 8.

7. Chehab F.F., Lim M.E., Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin // *Nat. Genet.* 1996. Vol. 12, № 3. P. 318–320.
8. Cioffi J.A. et al. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction // *Nature Med.* 1996. Vol. 2. P. 585–589.
9. Cumming D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation on food intake // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. P. 12–23.
10. DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. Th e Claude Bernard Lecture // *Diabetologia.* 2010. Vol. 53, № 7. P.1270–1287.
11. Erkel R.H., York D.A., Rossner S. et al. VII Prevention Conference Obesity, a World Wide Epidemic Related to Heart Disease and Stroke. Execitive Summary // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 2968–2975.
12. Flegal K.M., Carroll M.D., Kit B.K. et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults 1999–2010 // *J.A.M.A.* 2012. Vol. 307, № 5. P. 491–497.
13. Hainer V., Aldhoon-Hainerova I. Obesity paradox does exist // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36 (suppl. 2). P. 276–281.
14. Hammond R.A., Levin R. The economic impact of obesity in the United States. *Diabetes, Metabolism and Obesity // Targets and Therapy.* 2010. Vol. 3. P. 285–295.
15. Jones S.A., Horiuchi S., Topley N. et al. Th e soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease // *J. FASEB.* 2001. P. 43–58.
16. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diab. Care.* 2012. Vol. 35, № 6. P. 1364–1479.
17. Ishibashi J., Seale P. Medicine. Beige can be slimming // *Science.* 2010. Vol. 328. P. 1113–1114.
18. Kalupahana N.S., Claycombe K.J., Moustaid-Moussa N. (n-3) Fatty Acids Alleviate Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance: Machanistic Insights // *Adv. Nutr.* 2011. Vol. 2, № 4. P. 304–316.
19. Kelesidis T., Kelesidis I., Chou S. et al. Narrative Review: Th e Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications // *Ann. Inter. Med.* 2010. Vol. 152. P. 93–100.
20. Kuehnen P., Laubner K., Raile K. et al. Protein phosphatase 1 (PP-1)-dependent inhibition of insulin secretion by leptin in INS-1 pancreatic β -cells and human pancreatic islets // *Endocrinology.* 2011. Vol. 152. P. 1800–1808.
21. Lidell M.E., Betz M.J. Brown adipose tissue and its therapeutic potential // *J. Internal. Med.* 2014. *J Intern Med.* 2014 Oct. Vol. 276, № 4. P. 364–77. doi: 10.1111/joim.12255. Epub 2014 Apr 28.

22. Martino J.L., Stapleton R.D., Wang M. et al. Extreme obesity and outcomes in critically ill patients // *Chest*. 2011. Vol. 140. P. 1198–1206.
23. Pirro M. et al. Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study Atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2002 Feb. Vol. 160, № 2. P. 377–84.
24. Rissetti L., Massillon D., Barzilay N. et al. Short-term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 27758–27763.
25. Romero-Coraal A., Monitori V.M., Somers V.K. et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies // *Lancet*. 2006. Vol. 368. P. 666–678.
26. Scarpulla R.C., Vega R.B., Kelly D.P. Transcription integration of mitochondrial biogenesis // *Trends Endocrinol. Meta.* 2012. Vol. 23. P. 459–466.
27. Seale P., Controo H.M., Estall J. et al. Prdm 16 determines the thermogenic 357 program of subcutaneous white adipose tissue in mice // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. P. 96–105.
28. Sharma S., Mellis J.E., Fu P.P. et al. GLP-1 analogs reduce hepatocyte steatosis and improve survival by enhancing the unfolded protein response and promoting macroautophagy // *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6 (9). P. e25269.
29. Sierra M.R. Biological action of leptin as an angiogenic factor // *Science*. 1998. Vol. 281. P. 1683–1686.
30. Spiegelman B.M. Banting lecture 2012. Regulation of Adipogenesis: Toward New Therapeutics for Metabolic Disease // *Diabetes*. 2013. Vol. 62. P. 1774–1782.
31. Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986–2000 // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163, № 18. P. 2146–2148.
32. Van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhommelring J.W., Smulders N.M. et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men // *New Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 1500–1508.
33. Zamora E., Lupon J., de Antonio M. et al. The obesity paradox in heart failure: Is etiology a key factor? // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 166. P. 601–605.
34. Lean M.E. Obesity: burdens of illness and strategies for prevention or management // *Drugs Today (Barc)*. 2000. Vol., № 11. P. 773–784.
35. Gonzalez J.E., Aguilar C.M.J., Garcia G.C.J. et al. Influence of family environment of the development of obesity and overweight in a population of school children in Granada (Spain) // *Nutr. Hosp.* 2012. Vol. 27, № 1. P. 177–184.
36. Hauner H. The impact of pharmacotherapy on weight management in type 2 diabetes // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999. Vol. 23, № 7. P. 12–17.
37. Trayhurn P., Beattie J.H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ // *Proc. Nutr. Soc.* 2001. Vol. 60, № 3. P. 329–339.
38. Landsberg L. Obesity and hypertension: experimental data // *J. Hypertens. Suppl.* 1992. Vol. 10, № 7. P. 195–201.

39. Bartness T.J., Bamshad M. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat // *Amer. J. Physiol.* 1998. Vol. 275, № 5. Pt. 2. P. 1399–1411.
40. Hauner H., Entenmann G., Wabitsch M. et al. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium // *J. Clin. Invest.* 1989. Vol. 84, № 5. P. 1663–1670.
41. Trayhurn P. The biology of obesity. *Proc Nutr Soc.* 2005. Vol. 64, № 1. P. 31–38.
42. Stock M.J. Endocrine functions of adipose tissue: view from the chair // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000. Vol. 24, № 4. P. 45–46.
43. Jeanrenaud B., Cusin I., Rohner-Jeanrenaud F. From Claude Bernard to the regulatory system between the hypothalamus and the periphery: implications for homeostasis of body weight and obesity // *C R Seances Soc. Biol. Fil.* 1998. Vol. 192, № 5. P. 829–841.
44. Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T. et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // *Diab. Care.* 2003. Vol. 26, № 8. P. 2442–2450.
45. Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes // *Nature.* 2001. Vol. 18, № 409. P. 307–312.
46. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity // *Nat. Med.* 2009. Vol. 15, № 8. P. 914–920.
47. Schling P., Mallow H., Trindl A., Loffler G. Evidence for a local renin angiotensin system in primary cultured human preadipocytes // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999. Vol. 23, № 4. P. 336–341.
48. Tschoop M., Smiley D.L., Heiman M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents // *Nature.* 2000. Vol. 19, № 407 (6806). P. 908–913.
49. Wren A.M., Seal L.J., Cohen M.A. et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86, № 12. P. 59–92.
50. Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S. et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans // *Diabetes.* 2001. Vol. 50, № 8. P. 1714–1719.
51. Neavy N.M. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus /N.M. Neavy, S.R. Bloom // *Clinical. Endocrinology.* 2004. Vol. 60, № 2. P. 153–160–164.
52. Wynne K., Giannitsopoulou K., Small C.J. et al. Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance peritoneal dialysis: a randomized, placebo-controlled trial // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16, № 7. P. 2111–2118.
53. Nagaya N., Moriya J., Yasumura Y. et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure // *Circulation.* 2004. Vol. 14, № 24. P. 3674–3679.
54. Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo R.S. et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery // *New Engl. J. Med.* 2002. Vol. 23, № 21. P. 1623–1630.

55. Zhang J.V., Ren P.G., Avsian-Kretchmer O. et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake // *Science*. 2005. Vol. 11, № 5750. P. 996–999.
56. Holst B., Egerod K.L., Schild E. et al. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148, № 1. P. 13–20.
57. Nogueiras R., Pfluger P., Tovar S. et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148, № 1. P. 21–26.
58. Naslund E., Hellstrom P.M. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain // *Physiol. Behav.* 2007. Vol. , № 1–2. P. 256–262.
59. Turton M.D., O'Shea D., Gunn I. et al. Bloom SRA role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding // *Nature*. 1996. Vol. 4, № 379. P. 69–72.
60. Holst J.J., Orskov C., Nielsen O.V. et al. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut // *FEBS Lett.* 1987. Vol. 26, № 2. P. 169–174.
61. Ghatei M.A., Utenthal L.O., Christofi des N.D. et al. Bloom SR. Molecular forms of human enteroglucagon in tissue and plasma: plasma responses to nutrient stimuli in health and in disorders of the upper gastrointestinal tract // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983. Vol. 57, № 3. P. 488–495.
62. Scrocchi L.A., Brown T.J., McClusky N. et al. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene // *Nat. Med.* 1996. Vol. 2, № 11. P. 1254–1258.
63. Dakin C.L., Small C.J., Park A.J. et al. Repeated ICV administration of oxyntomodulin causes a greater reduction in body weight gain than in pair-fed rats // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 283, № 6. P. 1173–1177.
64. Dakin C.L., Small C.J., Batterham R.L. et al. Bloom SR. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats // *Endocrinology*. 2004. Vol. 145, № 6. P. 2687–2695.
65. Wynne K., Stanley S., McGowan B. et al. Appetite control // *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 184, № 2. P. 291–318.
66. Cohen M.A., Ellis S.M., Le Roux C.W. et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88, № 10. P. 4696–4701.
67. Crawley J.N., Beinfeld M.C. Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin // *Nature*. 1983. Vol. 21, № 302. P. 703–706.
68. Arner P. Hunting for human obesity genes? Look in the adipose tissue! // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000. Vol., № 4. P. 57–62.
69. Unger R.H., Grundy S. Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes // *Diabetologia*. 1985. Vol. 28, № 3. P. 119–121.
70. Unger R.H., Zhou Y.T. Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover // *Diabetes*. 2001. Vol. 50, № 1. P. 118–121.

71. Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzky A. et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 1, № 7. P. 481–486.
72. Ametov A.S., Gusenbekova D.G. DPP-4 Inhibitors and Fat Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes and Its Complications*, IntechOpen. 2018. P. 55–70.