https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-01

Ожирение: современный взгляд на проблему

К.Р. Амлаев, доктор медицинских наук, профессор,
Л.Н. Блинкова, кандидат медицинских наук,
Х.Т. Дахкильгова
Ставропольский государственный медицинский университет
E-mail: kum672002@mail.ru

Ожирение – одна из важнейших проблем современного здравоохранения; число страдающих ожирением людей ежегодно возрастает. Авторами представлены эпидемиология, этиология, патогенез данного заболевания; особое внимание уделено гормональным функциям жировой ткани и производимым ей адипокинам. Отдельно рассматриваются модифицируемые и немодифицируемые факторы риска данного заболевания. Освещается связь ожирения с коморбидной патологией (болезни системы кровообращения, онкологические заболевания, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром ночного апноэ, бесплодие). Описывается влияние кишечной микрофлоры на развитие данного заболевания. Рассматриваются способы диагностики ожирения, немедикаментозная и медикаментозная терапия пациентов с ожирением.

Ключевые слова: эндокринология, ожирение, образ жизни, жировая ткань, оксидативный стресс, коморбидность, гиподинамия.

Для цитирования: Амлаев К.Р., Блинкова Л.Н., Дахкильгова Х.Т. Ожирение: современный взгляд на проблему // Врач. – 2020; 31 (3): 3–10. https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-01

Сегодня в мире насчитывается >500 млн взрослых людей с избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ – 25,0–29,9 кг/м^2) и 250 млн – с ожирением (ИМТ≥30 кг/м^2) [1]; эта проблема во многих странах приобрела характер эпидемии.

Развитие ожирения связано с обильным, высококалорийным питанием, ограниченными потребностями или возможностями для физической активности, а также социально-культурными ценностями, стимулирующими массовое (чрезмерное) потребление товаров в обществе [2]. Несомненно, значительный вклад в развитие эпидемии ожирения внесло изменение стиля жизни, характеризующееся гиподинамией.

Факторы, влияющие на развитие ожирения – генетические, пищевые, экологические, социально-экономические, психические (расстройства пищевого поведения) и др. Генетический фактор в меньшей степени влияет на заболеваемость ожирением. Гены усиливают и стимулируют вредное воздействие таких модифицируемых факторов, как недостаточная активность и неправильное питание. По образному выражению G. Bray и др., «гены заряжают пистолет, а среда нажимает на спусковой крючок» [3].

РОЛЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ОРГАНИЗМЕ

Жировая ткань подвержена постоянным изменениям. При положительном энергетическом балансе увеличивается количество адипоцитов (гиперплазия жировой ткани) и размеры уже существующих жировых клеток (гипертрофия). Эти процессы необходимы для адекватного распределения и накопления энергии и связаны с повышением объема жировой ткани [4]. Триглицериды (ТГ) гидрофобны и не растворяются в воде, благодаря этим свойствам они аккумулируются в клетках в виде липидных капель [5]. В условиях голодания из этих внутриклеточных структур, которые являются резервуаром для нейтральных жиров, можно извлечь необходимую энергию путем липолиза [5].

В организме различаются несколько типов жировой ткани – бурая, белая, бежевая, обладающих уникальными характеристиками, а также жировая ткань, расположенная в костном мозге.

Белая жировая ткань выполняет в основном аккумулирующую функцию, в ней хранится энергия, депонированная в холестерине и ТГ. Еще одна функция белой жировой ткани – секреторная; она вырабатывает различные медиаторы, протеины, липиды и цитокины, ряд протеинов, липидов и мРНК [6]. Адипокины – белки, производимые жировой тканью. Адипоциты могут синтезировать как про-, так и противовоспалительные адипокины [7]. Наиболее известные из них – адипонектин и лептин [6, 7]. Лептин стимулирует окисление липидов, синтез митохондрий, обеспечивает появление чувства насыщения [6, 7]. Кроме того, лептин индуцирует выработку провоспалительных медиаторов, вследствие чего в тканях развивается хроническое воспаление. Это, в свою очередь, приводит к формированию инсулинорезистентности (ИР) и развитию сахарного диабета (СД) типа 2 (СД2) [7]. В частности, интерлейкин-6 (ИЛ6) напрямую связан с резистентностью к инсулину в печени и является предиктором СД. ИЛ6 в большом количестве выявляется в жировой ткани [7]. Адипонектин является антагонистом лептина [6, 7]. Он увеличивает чувствительность клеток печени и поперечнополосатой мускулатуры к инсулину. Гиперинсулинемия и ИР нехарактерны для пациентов с нормальным содержанием адипонектина [8]. Резистин – белок, стимулирующий ожирение, в то время как ретиносвязывающий белок обладает противоположным действием. Нефастин стимулирует центр голода [9], оментин увеличивает чувствительность тканей к инсулину и снижает риск развития ожирения [8]. Аполипопротеин М контролирует аппетит [10].

При ожирении избыток энергии в виде жира откладывается прежде всего в глубоких слоях жировой ткани, это означает, что глубокие жировые слои более метаболически активны, чем поверхностные [9].

Обмен липидов осуществляется за счет 3 основных метаболических процессов – поглощения свободных

жирных кислот (СЖК), синтеза и расщепления липидов. Каждый из этих процессов регулируется извне рядом агентов – инсулином, катехоламинами и цитокинами. Главная функция жировой ткани – хранение излишков энергии, которая аккумулируется в виде жирных кислот и далее – ТГ. Это сопровождается многократным увеличением жировых клеток в размерах. При отрицательном энергетическом балансе происходит гидролиз ТГ до СЖК и высвобождается необходимая энергия [6].

Липогенез с образованием ТГ активируется при избытке СЖК. Таким образом, организм защищается от таких патологических состояний, как метаболический синдром, СД2, ИР и болезни системы кровообращения. ТГ образуются из активных метаболитов жирных кислот и глицерина. Они также вырабатываются из глюкозы под действием глицеролкиназы на ранних стадиях гликолиза или из глюконеогенных предшественников путем глицеронеогенеза. Глюкоза входит в жировые клетки, связываясь с транспортерами-1 и -4 (GLUT1 и GLUT4), пропускающими ее через соответственно базальные и инсулинстимулированные рецепторы [11].

СЖК, попадая в кровоток, становятся источником энергии для тех тканей, в которых наиболее активно проходят обменные процессы. Это – ткани мышц, сердца, головного мозга, где в ходе окисления из жирных кислот образуется аденозинтрифосфат. В адипоцитах большое количество жирных кислот запасается в виде эфиров ТГ и холестерина, которые структурно представляют собой липидные капельки, окруженные белками перилипинами [12].

Бурая жировая ткань регулирует теплообмен и выполняет структурную и энергетическую функцию. Клетки бурой жировой ткани эффективно окисляют глюкозу и жирные кислоты. Адипоцит бурой жировой ткани – меньшего размера, но содержит больше митохондрий. На внутренней мембране митохондрий адипоцитов только бурого жира располагаются белки термогенины, разобщающие окислительное фосфорилирование (окисление и фосфорилирование не являются сопряженными процессами). Выделение энергии происходит за счет действия разобщающего белка-1, или термогенина, например, при дрожании [13].

Таким образом, жировая ткань – сложный мультифункциональный орган, защищающий организм от излишков СЖК. При избыточном питании и гиподинамии в организме развивается ожирение. Последнее препятствует адекватному выполнению функций жировой ткани и приводит к нарушениям метаболических процессов [12].

Метаболическое здоровье человека не зависит от абсолютного количества жира в организме. На перспективу развития эндокринных и кардиоваскулярных заболеваний в большей степени влияет распределение жировой ткани в организме. Механизмы, отвечающие за топографию распределения жировой ткани у каждого конкретного индивида, пока изучены недостаточно. Предполагается, что за этот процесс в организме отвечают генетические [14] и гормональные факторы, а также применение глюкокортикостероидов [15], а именно – половых гормонов. Риск смерти и развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний возрастает в случае накопления жира в верхней части туловища.

Отложение излишков жира приводит к увеличению жировой ткани в объеме, а также к накоплению жиров в других метаболически активных органах и тканях – скелетных мышцах, печени, висцеральной жировой ткани. Это приводит к ИР [15]. Признаками неблагоприятного типа ожирения являются низкая массовая доля подкожного жира по сравнению с общим его количеством, провоспалительный фенотип жировой ткани, гипертрофированная структура адипоцитов. Данный тип – предиктор ИР за счет эктопического отложения жиров, что увеличивает риск развития коморбидной патологии [16].

Жировая ткань нижней части тела характеризуется более медленными метаболизмом и, соответственно, миграцией липидов из этой зоны в другие метаболически активные органы маловероятна. Абдоминальный тип ожирения, напротив, характеризуется быстрым поглощением и отложением энергии в виде жира, а также активным липолизом. Это определяет разный уровень риска заболеваемости у пациентов в зависимости от локализации жировых депо [17].

ВСЕГДА ЛИ ОЖИРЕНИЕ ЯВЛЯЕТСЯ БОЛЕЗНЬЮ?

Большой объем жировой ткани не всегда приводит к метаболическим нарушениям в организме. Примерно у 10–30% пациентов с ожирением [18] отмечено так называемое метаболически здоровое ожирение (МЗО), оно не сопряжено с кардиометаболическими рисками. МЗО выявлено недавно [18]. В большинстве исследований МЗО определяется как ожирение при отсутствии таких метаболических нарушений, как дислипидемия, ИР, снижение толерантности к глюкозе, СД2 [18]. Тем не менее лица с МЗО не застрахованы от развития со временем СД2 [19] и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [20]. Если сравнивать лиц с МЗО и нормальной массой тела, то риск развития метаболических нарушений у первых выше – с каждым десятилетием риск смерти от болезней системы кровообращения у пациентов с МЗО повышается на ¼ [18].

Выявлено [21], что примерно у 33% пациентов имеется переходный фенотип МЗО, характеризующийся более молодым возрастом и небольшим количеством абдоминального жира. У этих пациентов риск развития кардиоваскулярной патологии такой же, как и при нормотрофике [21]. Также МЗО сопряжено с развитием патологии кожи, скелетно-мышечной, урогенитальной, дыхательной системы и психических расстройств, в том

числе депрессии [19, 20], что снижает качество жизни пациентов.

У лиц с МЗО (в отличие от пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения) превалирует подкожная жировая клетчатка, менее выражено количество висцерального и внутриорганного жира, адипоциты меньшего размера и более чувствительные к инсулину, снижена воспалительная инфильтрация жировой ткани [18–21]. Более адекватное функционирование жировой ткани и отсутствие эктопического жира снижает кардиометаболический риск у лиц с МЗО по сравнению с таковым при метаболически нездоровом ожирении, но не с людьми без избыточной массы тела. Это означает, что МЗО не должно считаться безопасным.

ОСОБЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И ВОЗРАСТА

У мужчин чаще жировые отложения накапливаются в верхней части туловища и в области живота, у женщин, как правило, – в нижней части тела (бедра). После приема пищи у женщин возрастает кровоток в жировой ткани нижней части тела, что не характерно для мужчин [6, 17].

В организме женщин содержится меньше висцеральной жировой ткани, несмотря на более высокий ИМТ за счет общего количества жира в теле и в подкожной жировой клетчатке живота. Это снижает у них риск метаболических осложнений по сравнению с мужчинами. Установлено, что количество висцерального жира увеличивается у женщин в менопаузе и постменопаузальном периоде, что подтверждается данными компьютерной томографии (КТ) [6, 9, 17].

У мужчин низкий уровень общего тестостерона ассоциирован с абдоминальным и (или) висцеральным ожирением [15]. Восстановление уровня тестостерона до физиологической нормы у мужчин с изначально низким его эндогенным уровнем, как правило, приводит к снижению объема висцерального жира. У женщин избыток андрогенов способствует абдоминальному ожирению и гиперинсулинемии [22]. Снижение же уровня эстрогенов в постменопаузальном периоде ассоциировано с высоким риском накопления висцерального жира и развитием ожирения [16]. Продолжительность жизни с ожирением у мужчин меньше, чем у женщин [15].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Ожирение в ⅓–⅔ случаев связано с генетическими факторами [16, 17].

Принадлежность к той или иной популяции определяет локальную топографию распределения жира у человека. У жителей Индии и Юго-Восточной Азии в большей степени накапливается висцеральный жир, несмотря на то, что в целом в этой популяции меньше людей, страдающих ожирением [16].

ПИЩЕВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

Стрессовые ситуации приводят к перееданию и пищевой зависимости. Усиление тревожности в большей степени, чем депрессивные расстройства, способствует психогенному перееданию и возникновению пищевой зависимости [23]. Действительно, многие люди предпочитают «заедать» свои проблемы и беспокойство. Механизмы преодоления стресса могут быть адаптивными (йога, модификация образа жизни, медитация) или дезадаптивными (прием наркотиков, психогенное питание и др.).

Хронический стресс и плохая переносимость тревожности связаны с симпатической активацией и повышением уровня кортизола в крови. Это, в свою очередь, приводит к накоплению висцеральных жировых отложений [15].

РОЛЬ МИКРОФЛОРЫ

Микрофлора толстой кишки регулирует воспалительные процессы в организме и влияет на развитие метаболических нарушений. Некоторые представители кишечной микрофлоры аккумулируют больше энергии из пищи, приводя к накоплению жира. Предполагается, что кишечная микрофлора способствует к повышенному накоплению ТГ в адипоцитах за счет ингибирования ангиопоэтинподобного белка. Кишечная микрофлора также регулирует синтез холестерина и ТГ, окисление жирных кислот в митохондриях, продукцию кетонов, поглощение глюкозы, производство инсулина и чувствительность тканей к нему. Эти процессы способствуют развитию метаболических нарушений и ожирения [24].

Разнообразие кишечной микрофлоры, напротив, тормозит воспаление и снижает уровень оксидативного стресса. Снижение разнообразия состава микрофлоры кишечника на фоне приема антибиотиков и погрешностей в диете – значимый фактор развития ожирения [25].

РОЛЬ ПИЩЕВЫХ ФАКТОРОВ И ГИПОДИНАМИИ

Ряд исследований, изучающих связь сладких газированных напитков, ожирения и кардиометаболического риска показали, что частое потребление таких напитков может коррелировать с ожирением, метаболическими изменениями и развитием СД2 [11, 26].

Сидячий образ жизни тормозит расход энергии, особенно при сочетании с потреблением высококалорийной пищи и сладких напитков. Регулярная физическая активность способствует значительному уменьшению окружности талии даже при отсутствии заметной потери массы тела, что снижает риск развития висцерального ожирения [27].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Окислительный стресс может вызвать ожирение, стимулируя отложение белой жировой ткани и из-

меняя пищевое поведение. Значительная положительная корреляция наблюдалась между ИМТ и биомаркерами окислительного стресса [10]. Активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (Cu, Zn-СОД) и глутатионпероксидазы (GPx), оказалась ниже в эритроцитах у пациентов с ожирением, чем при нормальной массе тела [10]. Индуцированный ожирением окислительный стресс приводит к развитию различных патологических состояний, в том числе ИР и СД2, сосудистым осложнениям, нарушению сна, бронхиальной астме (БА), онкологическим заболеваниям, бесплодию, ревматологической этиологии и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [11].

Несомненно, количество жировой ткани влияет на возникновение патологии кровообращения. Однако последние данные свидетельствуют о том, что качество жировой ткани (его исследуют с помощью иммуногистохимических методов или по данным КТ) также тесно связано с развитием ИР, ССЗ, повышенным риском смерти, независимо от объема жира [26, 27].

Предполагается, что подкожный жир у многих людей проявляет ограниченную способность к увеличению в объеме из-за недостаточной адипогенной способности, что приводит к увеличению адипоцитов подкожной жировой клетчатки (гипертрофическому ожирению) и в конечном итоге способствует накоплению жира в висцеральных и других эктопических депо [6]. При исследованиях на мышах с ожирением было отмечено, что индукция роста объема их подкожной жировой клетчатки за счет гиперплазии, а не гипертрофии, способствовала повышению чувствительности тканей к инсулину [11]. Таким образом, стратегии, направленные на гиперпластический рост жировой ткани, помогут снизить риск метаболических и сердечно-сосудистых осложнений.

Жировая ткань в организме является важным фактором регуляции многих системных патологических процессов и источником синтеза ряда биоактивных белков, называемых адипокинами. В настоящее время признано, что дисфункциональное ремоделирование жировой ткани приводит к несбалансированному производству адипокинов, которое способствует системному провоспалительному состоянию, связанному с ожирением, и оказывает неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему [28], особенно в случаях, когда масса жировой ткани составляет 30–50% общей массы тела. Предполагается, что висцеральная и подкожная жировая ткань продуцируют разные адипокины [8], что также указывает на их разный вклад в кардиометаболический риск. Большинство адипокинов являются провоспалительными (например, лептин, фактор некроза опухоли-α – ФНОα, ИЛ6, резистин) и лишь некоторые адипокины являются противовоспалительными (например, адипонектин, оментин-1, C1q/ФНО-ассоциированный белок-9 и человеческий секретируемый протеин-5).

Лептин играет важную роль в окислительном стрессе, вызванном ожирением. Он потенцирует действие инсулина, ингибируя поглощение глюкозы и глюконеогенез в печени. В целом большинство исследований на животных и людях показывают, что, с одной стороны, гиперлептинемия у людей с ожирением приводит к атеросклерозу и увеличивает риск развития ИБС, но с другой – оказывает также локальное защитное действие, ослабляя повреждение тканей сердца после эпизодов ишемии [28]. Лептин секретируется белой жировой тканью и является ключевым индикатором жировой массы. Это позволило предположить, что лептин является «агентом сытости» в организме, сигнализирующим мозгу, что в организме уже слишком много жира, и пора прекращать принимать пищу.

ИЛ6 играет двойную роль в атерогенезе. Он предотвращает раннее образование бляшек посредством удаления холестерина из сосудистой стенки, однако на более поздних стадиях повышение уровня ИЛ6 поддерживает сосудистое воспаление, способствуя образованию новых бляшек [7, 8]. ИЛ6 индуцирует формирование ИР и снижает поглощение глюкозы жировыми клетками [7]. Поэтому у пациентов с ИР и ожирением повышен уровень циркулирующих ИЛ6 [8].

Адипонектин оказывает противовоспалительное и ангиопротективное действие [28].

Оментин-1 оказывает защитное действие на сердечно-сосудистую систему. Низкие уровни оментина-1 способствуют сердечно-сосудистым нарушениям у людей с ожирением [29].

Жировая ткань взаимодействует с удаленными органами, включая сердце и сосудистую сеть, посредством высвобождения различных адипокинов. Это приводит к дисбалансу уровней адипокинов, что способствует развитию хронической системной воспалительной реакции, которая играет ключевую роль в инициации и прогрессировании метаболических и сердечно-сосудистых осложнений [30, 31].

Ожирение чаще характеризуется увеличением в организме белой жировой ткани и выраженными изменениями ее секреторной функции [14]. У людей с ожирением наблюдались увеличенная продукция и концентрация в крови многих адипокинов, таких как лептин, ФНОα, ИЛ6, -8, С-реактивный белок (СРБ), моноцитарный хемотаксический белок-1, ингибитор активации плазминогена типа 1, гептоглобин и ангиотензиноген [8, 14]. Исключение составляет адипонектин, концентрация которого снижалась обратно пропорционально массе тела [14].

Рост распространенности ожирения тесно связан с увеличением числа больных СД2 [19]. Накопление внутрибрюшного, или абдоминального жира – основной признак метаболического синдрома, оно ассоции-

ровано с более высоким риском СД и ССЗ [19–22]. ИР в сочетании с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы является определяющим фактором для развития СД2. Глюкозотоксичность и липотоксичность – основные индукторы разрушения β-клеток поджелудочной железы, определяющие патогенез СД2 [22]. β-Клетки поджелудочной железы имеют относительно низкую экспрессию многих антиоксидантных ферментов, включая каталазу и GPx, что делает их восприимчивыми к повреждению, вызванному активными формами кислорода [22].

Согласно полученным данным [32], увеличение смертности в популяции не всегда коррелирует с наличием ожирения (на основании подсчета ИМТ) [32]. Более того, в ряде исследований отмечено, что исход ССЗ у пациентов с гипертрофией лучше, чем у лиц с низким или нормальным ИМТ [33]. Впервые это было отмечено при проведении коронароангиографии у страдающих сердечной недостаточностью [33]. У пациентов с гипертрофией отмечен лучший прогноз; для описания этой ситуации был даже придуман термин «парадокс ожирения».

РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

При росте массы тела у людей увеличивается объем не только висцерального жира и подкожной жировой клетчатки, но также периваскулярного пространства и эпикарда, что повышает риск ССЗ. Недавно было доказано, что эпикардиальная жировая ткань может секретировать провоспалительные цитокины [34]. Было подсчитано, что на каждые 10 фунтов лишней массы тела АД увеличивается на 20%, а около 70% случаев эссенциальной гипертензии связано с ожирением [22]. На фоне похудения АД снижается и даже нормализуется. ИБС является следствием оксидативного стресса, воспаления, дислипидемии и СД, ее течение усугубляется на фоне гипертонической болезни. Застойная сердечная недостаточность, стенокардия и инфаркт миокарда – последствия ожирения, а значительное повышение ИМТ увеличивает риск фатального инфаркта миокарда [34].

Ключевым фактором, определяющим разницу в уровне риска развития ССЗ у лиц с метаболическими нарушениями при нормальной массе тела и у тучных больных без метаболических нарушений, является избыток именно висцеральной жировой ткани [27].

ОЖИРЕНИЕ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

У тучных людей увеличивается вероятность развития рака пищевода, толстой кишки, молочной железы в постменопаузе, поджелудочной железы, предстательной железы и почек. Более редкие виды рака, ассоциированные с ожирением – это рак щитовидной железы, лейкозы, множественная миелома [5, 26]. Индуцированная лептином стимуляция инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР1) и секреция других гормонов роста усиливает клеточную пролиферацию и (или) дифференцировку, усиливает ангиогенез, способствует опухолевому росту [10]. Лептин, кроме того, индуцирует рост гепатоцеллюлярной карциномы, а также ингибирует апоптоз при раке пищевода [5, 10].

ОЖИРЕНИЕ И СИНДРОМ НОЧНОГО АПНОЭ

Висцеральное ожирение способствует отложению жира в том числе и на шее, что может увеличивать риск приступов ночного апноэ [33]. В то же время синдром ночного апноэ связан со снижением уровня физической активности, ухудшением качества сна и повышенным аппетитом. Эти факторы в дальнейшем повышают вероятность отложения висцерального жира [33]. Таким образом, формируется порочный круг, который значительно повышает вероятность обострения приступов ночного апноэ и увеличивает кардиометаболический риск.

ОЖИРЕНИЕ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Ожирение ассоциировано с расстройствами сна и БА, что частично объясняется накоплением жира в области грудной клетки и диафрагмы. Также сообщается, что как БА, так и ожирение были независимо и синергически связаны с системным воспалением [31]. Многие из провоспалительных цитокинов также играют важную роль в патогенезе БА. Их уровень значительно повышен в плазме крови у лиц с ожирением. Так, ФНОα может усиливать воспалительную реакцию дыхательных путей и их бронхообструкцию. Кроме того, ФНОα и ИЛ6 модулируют Т-клеточный иммунитет, а лептин способствует гиперреактивности дыхательных путей [7, 8].

ОЖИРЕНИЕ И НАЖБП

НАЖБП является самой распространенной болезнью печени в мире. У 80% пациентов с НАЖБП ИМТ составил >30 кг/м^2. СЖК, накопленные висцеральной жировой тканью из пищи, в ходе липогенеза высвобождаются и попадают в систему воротной вены. Избыток СЖК и хроническое вялотекущее воспаление в висцеральной жировой ткани – 2 наиболее важных фактора, приводящих к повреждению печени при НАЖБП. Кроме того, секреция висцеральной жировой тканью адипокинов, а также накопление липидов в печени способствуют развитию ИР [35].

ОЖИРЕНИЕ И РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Человеческие суставы в процессе онтогенеза формировались, когда человек весил меньше, они не были предназначены для чрезмерной нагрузки. Избыточная масса тела приводит к увеличению нагрузки на суставы и деградации хряща, изменениям субхондральной костной ткани. Это доказывает, что ожирение – важный механизм, влияющий на манифестацию и прогрессирование остеоартроза. Частота этой

патологии у лиц с ожирением в 2 раза выше, чем при нормальной массе тела. Снижение массы тела на 5 кг у женщин снижает риск развития патологии суставов в 2 раза [33]. Однако ожирение также коррелирует с остеоартрозом суставов, не несущих на себе нагрузку массы тела, что указывает на существование дополнительных факторов, объясняющих связь ожирения с остеоартрозом.

ОЖИРЕНИЕ И БЕСПЛОДИЕ

Ожирение негативно влияет на репродуктивный потенциал женского организма за счет индукции нарушений в системе гипоталамус–гипофиз–яичник. У тучных женщин часто отмечается более высокий уровень инсулина в крови, что стимулирует увеличение выработки андрогенов яичниками [15]. Эти андрогены быстро превращаются в эстрогены вследствие избытка жировой ткани, что приводит к развитию обратной связи в цепочке гипоталамус–гипофиз–яичник и стимулирует производство гонадотропина [15]. Это способствует нарушениям менструального цикла и овариальной дисфункции. Гиперинсулинемия также вовлечена в патогенез синдрома поликистоза яичников (СПКЯ), характеризующегося олигоменореей и гиперандрогенией. Отмечено, что у женщин с СПКЯ уровень адипонектина понижен независимо от наличия ожирения [7]. Экспериментальные исследования показывают, что адипонектин может напрямую индуцировать экспрессию овариальных генов. У женщин с избыточной массой тела и ожирением в 1,2–3,0 раза чаще родоразрешение проводится путем операции кесарева сечения и на 60% выше вероятность мертворождения плода [36].

Последние данные свидетельствуют также о том, что повреждение сперматозоидов на фоне оксидативного стресса является мощным фактором, индуцирующим мужское бесплодие [31].

Для установления диагноза ожирения в клинической практике обычно используют соотношение массы тела и роста, например, с помощью показателя определения ИМТ (кг/м^2). В ряде исследований показана U-образная связь между показателями ИМТ и риском заболеваемости и смертности [3]. Так, очень низкий ИМТ связан с повышенной смертностью, при этом он может быть маркером некоторых патологических состояний (например, рака и других хронических состояний, в том числе хронической обструктивной болезни легких). С другой стороны, при увеличении ИМТ растет риск такой сопутствующей патологии, как гипертоническая болезнь, дислипидемия, СД2, ССЗ, желчнокаменная болезнь и некоторые онкологические заболевания [33]. Расчет ИМТ может быть использован для взрослых в возрасте от 18 лет и старше, но не подходит для беременных и кормящих женщин. Для населения Азии предложены более низкие показатели избыточной массы тела (23,0 кг/м^2) и ожирения (27,5 кг/м^2).

КАКАЯ ДИЕТА ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ?

В условиях богатого пищевого рынка, доступности большого количества высококалорийных жирных продуктов формирование здорового пищевого поведения – очень сложная задача. Применяются различные диеты, например, обогащение рациона кальцием. Исследования на мышах показали, что увеличение потребления кальция стимулирует расщепление липидов, липидное окисление и термогенез, снижая риск развития ожирения. Кроме того, кальций способствует увеличению экскреции жира с калом, что ведет к потере массы тела [37]. Добавление к диете большого количества фруктов и овощей также снижает риск ожирения. Это связано с низкой энергетической ценностью продуктов, состоящих из пищевых волокон и воды [37]. Вода увеличивает объем пищи без повышения ее калорийности; таким образом, значительно уменьшается энергетическая плотность. Потребление цельных фруктов по сравнению с пюре или соком дает более долгое ощущение насыщения. Вязкие пищевые волокна способствуют ощущению сытости и уменьшают чувство голода. В сравнительном обзоре диет с высоким и низким содержанием клетчатки отмечено, что получающие диету с высоким содержанием клетчатки худеют быстрее и эффективнее, чем пациенты на диете с небольшим ее количеством [37].

Любое вмешательство, снижающее общий объем жировой ткани, приведет к уменьшению количества висцерального жира. Таким образом, факторы, определяющие количество висцеральной жировой ткани (возрастные, гендерные, этнические, образ жизни, прием некоторых препаратов и т.д.) определяют успешность мероприятий по модификации образа жизни [27].

Употребление растительной пищи, продуктов, богатых мононенасыщенными и ω-3 полиненасыщенными жирными кислотами, антиоксидантами, микроэлементами, пробиотиками, помогает поддерживать массу тела и снижает риск метаболических заболеваний [37].

БОЛЬШЕ ДВИЖЕНИЙ!

Диеты с низким содержанием жиров и углеводов облегчают нормализацию массы тела. Сочетание физической нагрузки и низкокалорийной диеты приводит к уменьшению массы тела, увеличению массы мышечной ткани, профилактике обострений сопутствующих заболеваний, что делает целесообразным сочетание немедикаментозных методов лечения с приемом лекарственных препаратов [38].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ

Препараты периферического действия, применяемые в терапии ожирения, ингибируют активность панкреатических и желудочных липаз, тем самым уменьшая всасывание липидов на 30% [38]. Однако их избирательное влияние, например, орлистата, на расщепление висцеральной жировой ткани не доказано.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов лицензировало 2 новых препарата для лечения ожирения. Первый – лоркасерин – является селективным агонистом рецептора серотонина 2С, который используется для лечения ожирения как у пациентов с СД2, так и у лиц с ожирением без коморбидной патологии [39]. Другое лекарственное средство – комбинация фентермина с противосудорожным препаратом топирамат (ксимия) [38]. Доказано, что использование ксимии более эффективно, чем применение плацебо в сочетании с физическими упражнениями. Данные препараты недостаточно изучены в группе пациентов с высоким риском висцерального ожирения, поэтому пока неизвестно, может ли ксимия расщеплять висцеральную жировую ткань.

Показания для использования препаратов должны быть четко сформулированы, а главной целью терапии должно быть общее оздоровление организма, а не потеря массы тела как таковая [37].

Тиазолиндионы стимулируют производство новых адипоцитов в подкожной жировой клетчатке, что способствует более эффективному депонированию избытка липидов. Эти препараты продемонстрировали хорошие результаты при лечении лиц с коморбидной патологией, связанной с висцеральным ожирением [8].

Заместительная гормональная терапия, устраняющая дефицит андрогенов у мужчин и недостаточность эстрогенов у женщин, улучшает метаболический статус организма и влияет на распределение жировой ткани. Однако данная терапия обладает рядом побочных воздействий. Так, показания для заместительной гормональной терапии у женщин серьезно пересмотрены в связи с выявлением повышенного риска развития рака молочной железы и сосудистых катастроф [32]. С другой стороны, очевидна связь между заместительной терапией андрогенами и перераспределением жировой ткани в организме у пожилых мужчин с гипогонадизмом [15]. Таким образом, изучение позитивного и негативного воздействия стероидов на организм человека должно быть продолжено.

В некоторых случаях при ожирении III степени используется оперативное лечение (бариатрические операции).

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

Пробиотики – живые микроорганизмы, приносящие пользу хозяину при введении в адекватных количествах. Микрофлора кишечника вовлечена в механизмы контроля массы тела, гомеостаза, воспаления, что играет определенную роль в патофизиологии ожирения [25]. Пробиотики вызывают научный интерес, потому что они могут влиять на состав кишечной микрофлоры, на потребление пищи и аппетит, массу тела, функциональную и метаболическую активность желудочно-кишечного тракта [40].

Микробиота кишечника человека – это сложная экосистема, которая развивается в течение всей жизни человека и участвует во всех повседневных процессах в организме. Установлено, что кишечная микрофлора может выполнять определенную роль в развитии метаболической, нейрогормональной и иммунной дисфункций, связанных с ожирением: некоторые бактерии способны стимулировать или, напротив, затормаживать развитие ожирения. В ряде исследований на животных и на людях продемонстрировано, что восстановление физиологического состава кишечной микрофлоры является эффективным методом профилактики и лечения ожирения [24, 25, 40].

Ожирение – глобальная проблема современного общества, приобретающая характер эпидемии. За счет развития оксидативного стресса ожирение сопряжено с развитием СД, сердечно-сосудистых, онкологических, респираторных, почечных заболеваний, бесплодия и НАЖБП. Оксидативный стресс реализуется за счет целого ряда биохимических реакций и развития хронического воспаления.

По данным многочисленных исследований, ожирение рассматривается как следствие генетической предрасположенности и неправильного образа жизни. Основными его причинами являются гиподинамия и нарушения пищевого поведения. К основным стратегиям борьбы с ожирением относится популяризация здорового образа жизни за счет увеличения физической активности, потребления большого количества овощей и фруктов. Применение фармакологических методов лечения должно быть ограничено в связи с большим количеством побочных действий препаратов.

* * *

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/Reference

1. GHO. Prevalence of overweight among adults, BMI ≥25, age-standardized – Estimates by country. [online] Available at: *http://apps.who.int/gho/data/node.main.A897A?lang=en* [Accessed 12 Oct. 2019].
2. Амлаев К.Р., Бжезовская М.М. Результаты социологического исследования образа жизни молодежи Ставрополя // Профилактическая медицина. – 2010; 1: 17–21 [Amlaev K.R., Bzhezovskaya M.M. Results of sociological survey of lifestyle in the youth of Stavropol // Profilakticheskaja medicina. – 2010; 1: 17–21 (in Russ.)].
3. Bray G., Frühbeck G., Ryan D. et al. Management of obesity // Lancet. – 2016; 387 (10031): 1947–56. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)00271-3.
4. Haczeyni F., Bell-Anderson K., Farrell G. Causes and mechanisms of adipocyte enlargement and adipose expansion // Obesity Rev. – 2017; 19 (3): 406–20. DOI: 10.1111/obr.12646.
5. Jordan B., Gourgue F., Cani P. Adipose Tissue Metabolism and Cancer Progression: Novel Insights from Gut Microbiota? // Curr. Pathobiol. Rep. – 2017; 5 (4): 315–22. DOI: 10.1007/s40139-017-0154-6.
6. Luong Q., Huang J., Lee K. Deciphering White Adipose Tissue Heterogeneity // Biology. – 2019; 8 (2): 23. DOI: 10.3390/biology8020023.
7. Akbari M., Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes // Inflammopharmacology. – 2018; 26 (3): 685–98. DOI: 10.1007/s10787-018-0458-0.
8. Xu E., Pereira M., Karakasilioti I. et al. Temporal and tissue-specific requirements for T-lymphocyte IL-6 signalling in obesity-associated inflammation and insulin resistance // Nature Communications. – 2017; 8 (1): 14803. DOI: 10.1038/ncomms14803

9. Choe S., Huh J., Hwang I. et al. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders // Front. Endocrinol. – 2016; 7: 30. DOI: 10.3389/fendo.2016.00030.

10. Sramkova V., Berend S., Siklova M. et al. Apolipoprotein M: a novel adipokine decreasing with obesity and upregulated by calorie restriction // Am. J. Clin. Nutr. – 2019; 109 (6): 1499–510. DOI: 10.1093/ajcn/nqy331.

11. Smith U., Kahn B. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis,de novolipogenesis and novel lipids // J. Int. Med. – 2016; 280 (5): 465–75. DOI:10.1111/joim.12540.

12. Hafidi M., Buelna-Chontal M., Sánchez-Muñoz F. et al. Adipogenesis: A Necessary but Harmful Strategy // Int. J. Mol. Sci. – 2019; 20 (15): 3657. DOI: 10.3390/ijms20153657.

13. Cohen P., Spiegelman B. Brown and Beige Fat: Molecular Parts of a Thermogenic Machine // Diabetes. – 2015; 64 (7): 2346–51. DOI: 10.2337/db15-0318.

14. Hilton C., Karpe F., Pinnick K. Role of developmental transcription factors in white, brown and beige adipose tissues // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2015; 1851 (5): 686–96. DOI: 10.1016/j.bbalip.2015.02.003.

15. Stinkens R., Goossens G., Jocken J. et al. Targeting fatty acid metabolism to improve glucose metabolism // Obesity Rev. – 2015; 16 (9): 715–57. DOI: 10.1111/obr.12298.

16. Goossens G. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function // Obesity facts. – 2017; 10 (3): 207–15. DOI: 10.1159/000471488.

17. Karpe F., Pinnick K. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue – link to whole-body phenotypes // Nat. Rev. Endocrinol. – 2014; 11 (2): 90–100. DOI:10.1038/nrendo.2014.185.

18. Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? // Eur. J. Endocrinol. – 2014; 171 (6): R209–19. DOI: 10.1530/EJE-14-0540.

19. Bell J., Kivimaki M., Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies // Obesity Rev. – 2014; 15 (6): 504–15. DOI: 10.1111/obr.12157.

20. Eckel N., Meidtner K., Kalle-Uhlmann T. et al. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2015; 23 (9): 956–66. DOI: 10.1177/2047487315623884.

21. Appleton S., Seaborn C., Visvanathan R. et al. Diabetes and Cardiovascular Disease Outcomes in the Metabolically Healthy Obese Phenotype: A cohort study // Diabetes Care. – 2013; 36 (8): 2388–94. DOI: 10.2337/dc12-1971.

22. Grover S., Kaouache M., Rempel P. et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study // Lancet. Diabetes & Endocrinology. – 2015; 3 (2): 114–22. DOI: 10.1016/s2213-8587(14)70229-3.

23. Bourdier L., Orri M., Carre A. et al. Are emotionally driven and addictive-like eating behaviors the missing links between psychological distress and greater body weight? // Appetite. – 2018; 120: 536–46. DOI: 10.1016/j.appet.2017.10.013.

24. Meldrum D., Morris M., Gambone J. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions – but do we have the will? // Fertility and Sterility. – 2017; 107 (4): 833–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.104.

25. Boulangé C., Neves A., Chilloux J. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease // Genome Medicine. – 2016; 8 (1): 42. DOI: 10.1186/s13073-016-0303-2.

26. Rosenquist K., Massaro J., Pedley A. et al. Fat Quality and Incident Cardiovascular Disease, All-Cause Mortality, and Cancer Mortality // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015; 100 (1): 227–34. DOI: 10.1210/jc.2013-4296.

27. Abraham T., Pedley A., Massaro J. et al. Association Between Visceral and Subcutaneous Adipose Depots and Incident Cardiovascular Disease Risk Factors // Circulation. – 2015; 132 (17): 1639–47. DOI: 10.1161/circulationaha.114.015000.

28. Nakamura K., Fuster J., Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease // J. Cardiol. – 2014; 63 (4): 250–9. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.11.006.

29. 29. Matsuo K., Shibata R., Ohashi K. et al. Omentin functions to attenuate cardiac hypertrophic response // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2015; 79: 195–202. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.11.019.

30. Fuster J., Ouchi N., Gokce N. et al. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease // Circulation Research. – 2016; 118 (11): 1786–807. DOI: 10.1161/circresaha.115.306885.

31. Manna P., Jain S. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2015; 13 (10): 423–44. DOI: 10.1089/met.2015.0095.

32. Aune D., Sen A., Prasad M. et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants // BMJ. – 2016; 353: i2156. DOI: 10.1136/bmj.i2156.

33. Di Angelantonio E., Bhupathiraju S., Wormser D. et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents // Lancet. – 2016; 388 (10046): 776–86. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)30175.

34. Wang J., Jia Y., Wang L. et al. Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein: Regulators of Adipokines Resistin and Phenotype Conversion of Epicardial Adipocytes // Med. Sci. Monit. – 2018; 24: 6010–20. DOI: 10.12659/MSM.908111.

35. Milić S., Lulić D., Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations // World J. Gastroenterol. – 2014; 20 (28): 9330–7. DOI: 10.3748/wjg.v20.i28.9330.

36. Marchi J., Berg M., Dencker A. et al. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews // Obesity Rev. – 2015; 16 (8): 621–38. DOI: 10.1111/obr.12288.

37. Boeing H., Bechthold A., Bub A. et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases // Eur. J. Nutr. – 2012; 51 (6): 637–63. DOI: 10.1007/s00394-012-0380-y.

38. Tchernof A., Després J.-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update // Physiol. Rev. – 2013; 93 (1): 359–404. DOI: 10.1152/physrev.00033.2011.

39. Martin C., Redman L., Zhang J. et al. Lorcaserin, A 5-HT2CReceptor Agonist, Reduces Body Weight by Decreasing Energy Intake without Influencing Energy Expenditure // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011; 96 (3): 837–45. DOI: 10.1210/jc.2010-1848.

40. Kang Y., Cai Y. The development of probiotics therapy to obesity: a therapy that has gained considerable momentum // Hormones. – 2018; 17 (2): 141–51. DOI: 10.1007/s42000-018-0003-y.

OBESITY: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

*Professor **K. Amlaev**, MD; **L. Blinkova**, Candidate of Medical Sciences;*
Kh. Dakhkilgova
Stavropol State Medical University

Obesity is one of the most important problems of current health care; the number of obese people is increasing annually. The authors present the epidemiology, etiology, pathogenesis of this disease; special attention is paid to the hormonal functions of adipose tissue and to adipokines produced by the latter. Modifiable and non-modifiable risk factors for this disease are considered separately. The paper highlights an association between obesity and comorbidities (circulatory system diseases, cancer, diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, sleep apnea syndrome, and infertility). It describes the impact of the gut microflora on the development of this disease. Obesity-diagnosing methods and nondrug and drug therapies in patients with obesity are considered.

***Key words:** endocrinology, obesity, lifestyle, adipose tissue, oxidative stress, comorbidity, physical inactivity.*
***For citation:** Amlaev K., Blinkova L., Dakhkilgova Kh. Obesity: a modern view on the problem // Vrach. – 2020; 31 (3): 3–10. https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-01*