

А.С. Аметов

ОЖИРЕНИЕ

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ТЕРАПИЮ

Том
I

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования подготовки кадров высшей квалификации в системе последиplomного образования по специальности «Эндокринология»

Регистрационный номер рецензии 632 от 21 февраля 2019 г.



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

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

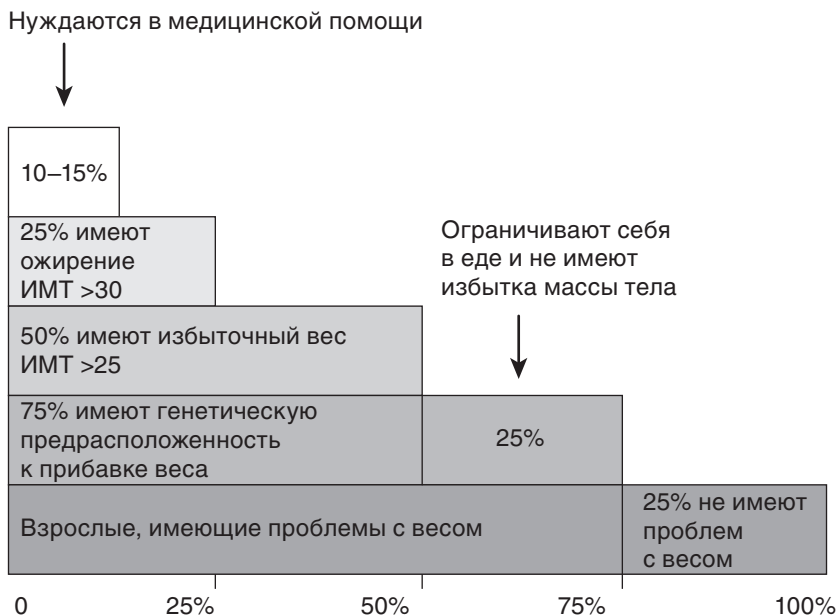


Рис. 1.1. Соотношение взрослых лиц, имеющих проблемы с избыточной массой тела, в общей популяции

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 E Протеин, связывающий ЖК адипоцита	Ароматаза 11-HSD-1 17-HSD	Субстрат инсулиновых рецепторов 1, 2 Глют 4 Протеинкиназа B 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).

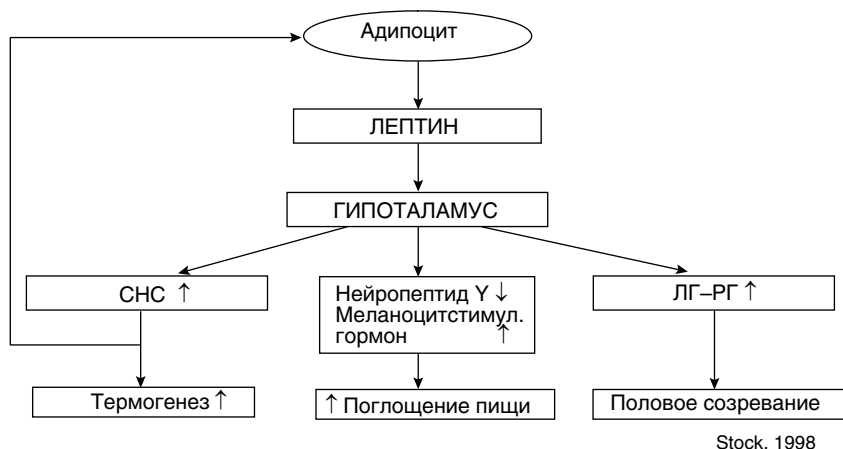


Рис. 1.9. Роль лептина в осуществлении информационной связи между белой жировой тканью и гипоталамусом

Кроме того, в настоящее время известно, что лептин:

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

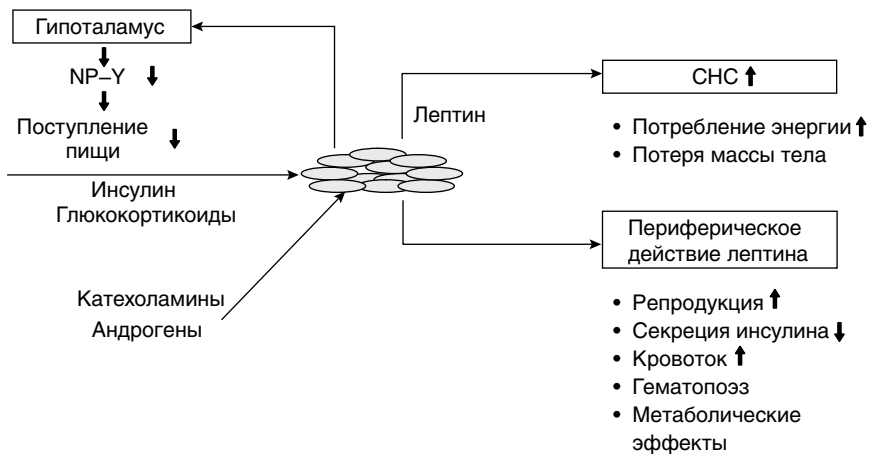


Рис. 1.10. Центральная роль лептина в регуляции поступления пищи и активности симпатической нервной системы

- ▶ 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).

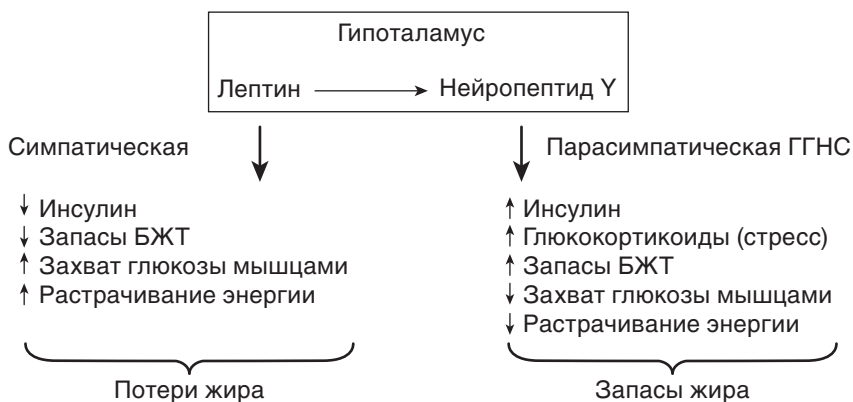


Рис. 1.11. Схема функциональных взаимоотношений между центральной нервной системой (гипоталамус) и периферией



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.