



Ожирение

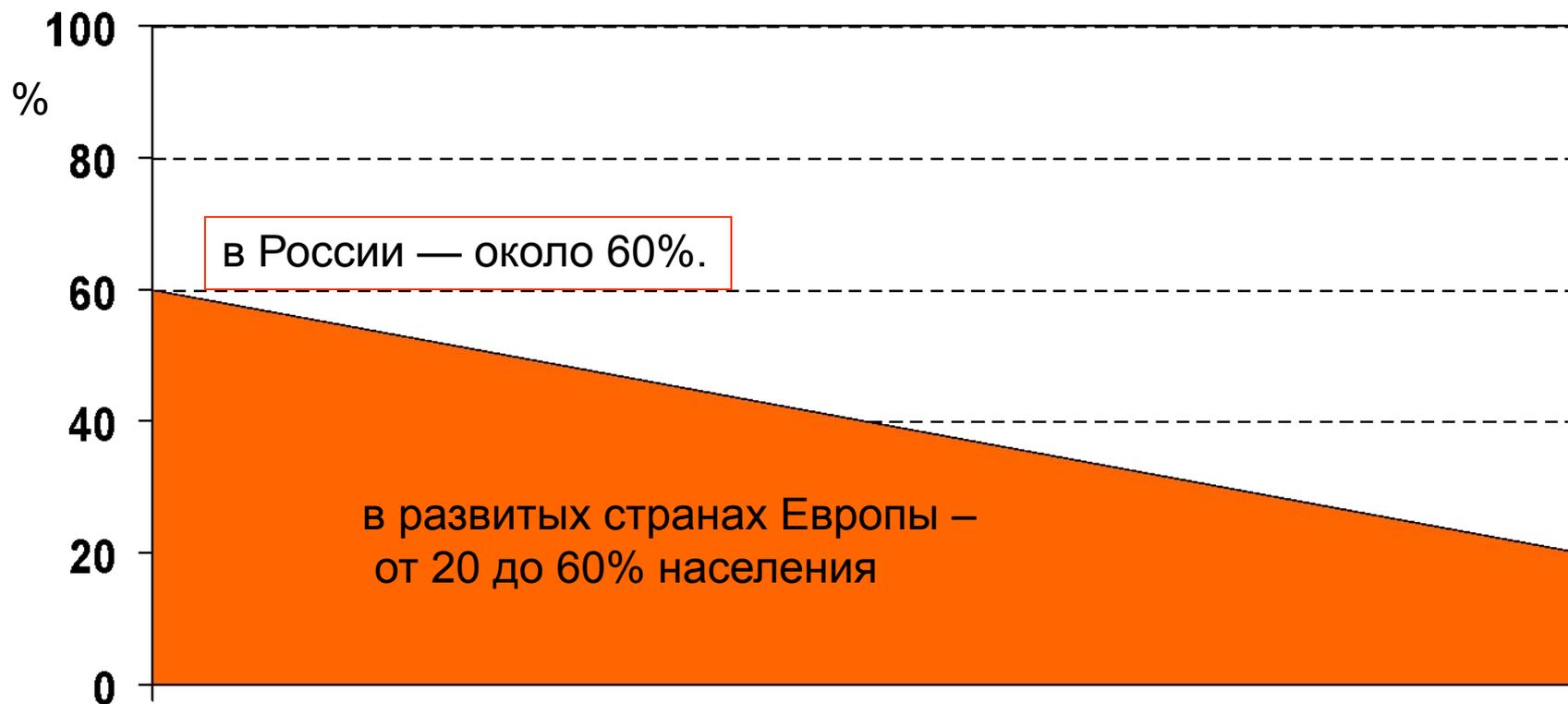
К.Л.Райхельсон
СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Ожирение и избыточный вес (ВОЗ, 2011)



- С 1980 количество людей с ожирением в мире более чем удвоилось.
- 2008 г. - у 1,5 млрд взрослых - избыточный вес.
- из них > 200 млн мужчин и почти 300 млн женщин - ожирение
- 65 % населения живет в странах, где избыточный вес приводит к смерти больше людей, чем сниженный

Распространенность избыточной массы тела



Ожирение и избыточный вес

(ВОЗ, 2011)

- Избыточный вес и ожирение относятся к 5 основным факторам риска смерти.
- Ежегодно не менее 2,8 млн взрослых умирают по причине избыточного веса или ожирения

Ожирение и избыточный вес

(ВОЗ, 2011)

- Повышенный ИМТ - фактор риска ряда неинфекционных заболеваний
 - сердечно-сосудистые заболевания;
 - диабет;
 - нарушения скелетно-мышечной системы (особенно остеоартроз)
 - некоторые онкологические заболевания (матки, молочной железы, толстой кишки)

- 44% диабета, 23% ИБС и 7-41% онкологических болезней обусловлены избыточным весом и ожирением

ОЖИРЕНИЕ



Что такое
ожирение?



ОЖИРЕНИЕ

(определение)

- это состояние избыточного накопления жировой ткани

A. Del Parigi, 2010

- хроническое заболевание обмена веществ, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания курса лечения

Американское общество диетологов

- Избыточный вес и ожирение определяются как аномальные и излишние жировые отложения, которые могут нанести ущерб здоровью.

ВОЗ, 2011

Нормальное содержание жировой ткани

- ориентировочное содержание в норме:
 - у мужчин — 15-20 % массы тела
 - у женщин — 20-30 %

Факторы риска Развития ожирения

Врожденные

Генетические

Внутриутробные

Средовые

Питание

Стресс

Гиподинамия



Врожденные факторы риска ожирения

Врожденная предрасположенность – 2 теории (1)

- **«Экономичный (бережливый)» генотип** - лица, проживающие в неблагоприятных условиях, должны обладать максимальной способностью к накоплению энергии в виде жировой ткани в благоприятный период. При смене условий на благоприятные, генотип реализуется в ожирение

Neel J.V. ,1962

Врожденная предрасположенность – 2 теории (1)

- **«Экономичный фенотип»** - влияние внутриутробного питания в развитии ожирение

(сниженный вес при рождении – маркер повышенного риск инсулинорезистентности)

Hales C.N., Barker D.J. 2001

Ожирение — заболевание с полигенным типом наследования

Генетически модулируемые факторы ожирения:

- уровень липолиза в жировой ткани,
- активность липопротеинлипазы в жировой и мышечной ткани,
- состав и окислительный потенциал мышечной ткани,
- содержание свободных жирных кислот
- β -рецепторная активность жировой ткани,
- способность к окислению жиров и углеводов,
- индивидуальные вкусовые предпочтения,
- регуляция аппетита;
- скорость основного обмена,
- пост-алиментарный термогенез,
- распределение питательных веществ,
- уровень спонтанной мышечной активности;
- чувствительность к инсулину,
- секреция гормона роста,
- лептин и др. адипокины
-

Ожирение — заболевание с полигенным типом наследования

известно > 20 генов и > 430 генов-кандидатов, участвующие в генезе избыточной массы тела и ожирения:

- митохондриальный ген, кодирующий разобщающий протеин;
- ген проопиомеланокортина;
- ген лептина и его рецептора;
- ген, кодирующий фактор некроза опухоли;
- ген гликогенсинтетазы;
- ген инсулинрецепторного субстрата;
- ген липопротеиновой липазы;
- ген карбоксипептидазы E (fat-ген);
- ген рецептора типа 4 меланоцитостимулирующего гормона
- и др.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ОЖИРЕНИЮ

- Исследуются полиморфные маркеры следующих генов.
 - Белок FTO (FTO)
 - Аполиipoproteин E (APOE)
 - Переносчик эфиров холестерина (CEP)
 - Параоксоназа 1 (PON1)
 - Липаза липопротеинов (LPL)

•FTO (fat mass and obesity associated)

кодирует белок FTO, вовлеченный в энергетический обмен и влияющий на метаболизм в целом.

экспрессия гена происходит в основном в клетках гипоталамуса

- Риск развития ожирения у людей с генотипом A/A достоверно выше, чем у людей с генотипом G/G и G/A.
- Изменения в гене FTO в значительной степени связаны с ежедневным потреблением большого количества еды, в частности продуктов с высоким содержанием жиров и сахара



Средовые факторы риска ожирения

Ожирение и избыточный вес

- В глобальных масштабах происходит следующее:
 - **рост потребления высококалорийных продуктов с высоким содержанием жира, соли и сахаров, но с пониженным содержанием витаминов, минеральных веществ и других питательных микроэлементов;**
 - **снижение физической активности** в связи со все более неподвижным характером многих видов деятельности, с изменениями в способах передвижения и с растущей урбанизацией.
 - **изменения в режиме питания и физической активности** вследствие экологических и социальных изменений, связанных с развитием и при отсутствии благоприятствующих мер в таких секторах как здравоохранение, сельское хозяйство, транспорт, городское планирование, охрана окружающей среды, пищевая промышленность, распределение, маркетинг и образование.

Риск развития ожирения и метаболического синдрома (МС)

(Фрамингемское исследование)

- Проспективное исследование 300 женщин (30-69 лет)

Профиль риска питания:

- повышения потребления липидов (общих, насыщенных, мононенасыщенных и жиров) и алкоголя
- уменьшение потребления клетчатки и микроэлементов

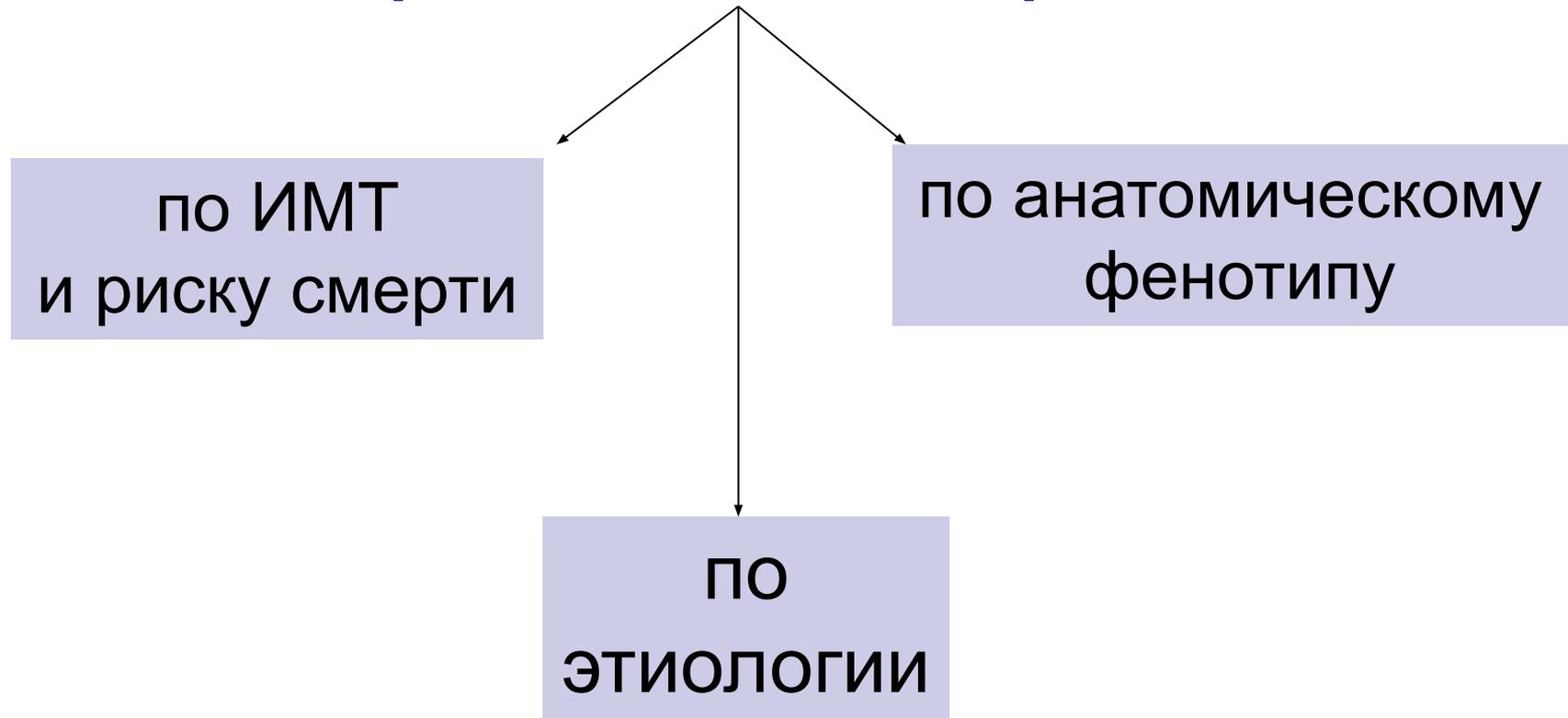
- Определен 2 - 3-кратный риск развития абдоминального ожирения

Вывод: состав питания прогнозирует развитие абдоминального ожирения и МС независимо от образа жизни и факторов риска ИБС.

Инфекционные причины ожирения ?

- Аденовирус-36 - преобразует зрелые преадипоциты в адипоциты
- *Enterobacter cloacae*

Классификация ожирения



Классификация ожирения (ВОЗ)

Степень	ИМТ, кг / м ²	Риск смерти
избыточный вес	25.0–29.9	повышен
I	30-34.9	умеренный
II	35-39.9	высокий
III	более 40	очень высокий

Этнические особенности оценки ИМТ

■ ВОЗ (2000):

□ Для монголоидов

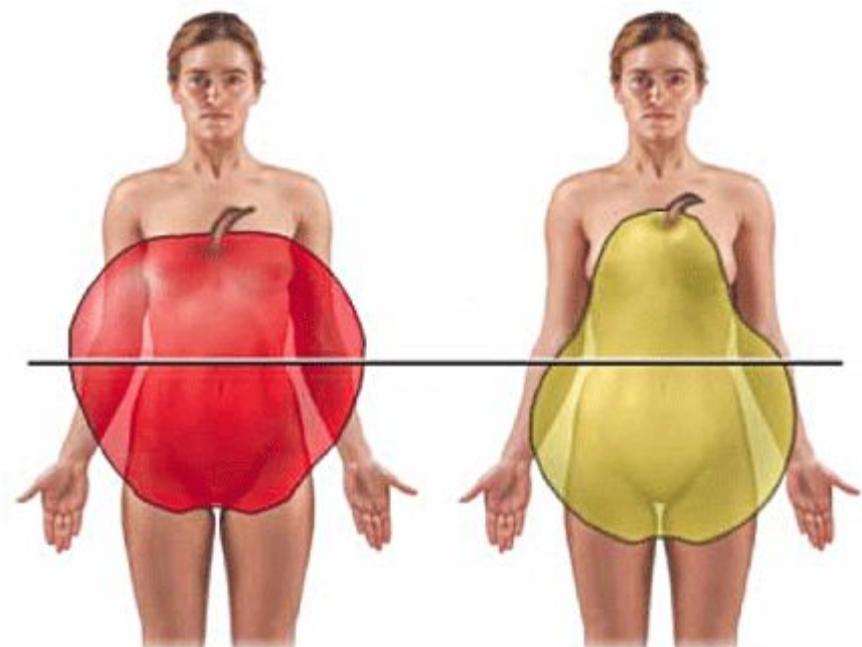
- порог избыточного веса 23 кг/м^2
- порог ожирения 25 кг/м^2

■ Ряд исследователей:

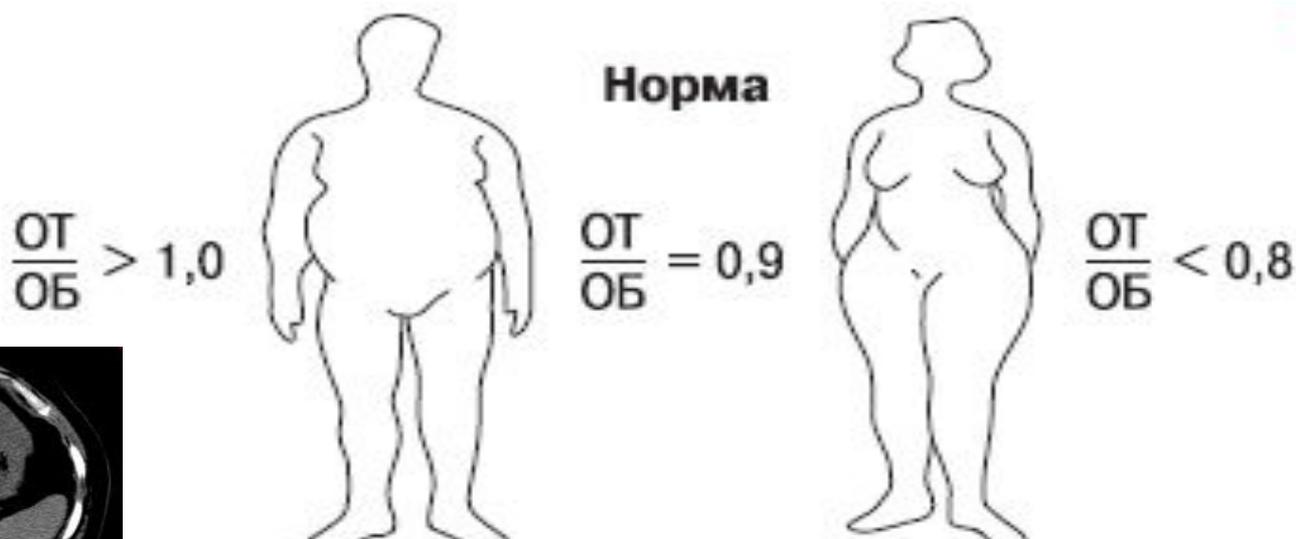
□ Негроиды, полинезийцы

- порог избыточного веса 26 кг/м^2 ,
- порог ожирения 32 кг/м^2

Классификация ожирения по анатомическому фенотипу



Классификация ожирения по анатомическому фенотипу



**Андроидное
(центральное)**

**Гиноидное
(периферическое)**

Классификация ожирения по этиологии

■ Первичное

(алиментарно-конституциональное,
экзогенно-конституциональное)

- конституционально-наследственное
- с нарушением пищевого поведения
- смешанное ожирение

■ Вторичное

- с установленными генетическими дефектами
- церебральное
- эндокринное
- на фоне психических заболеваний
- ятрогенное

По преимущественному увеличению числа или размеров жировых клеток:

- Гиперпластическое ожирение (за счёт преимущественного увеличения числа адипоцитов)
устойчиво к традиционному лечению и часто требует бариатрического вмешательства
- Гипертрофическое (за счёт преимущественного увеличения массы и размеров адипоцитов).
чаще в возрасте > 30—35 лет
- Гиперпластическо-гипертрофическое (смешанное).
нередко в детском возрасте

Классификация ожирения по направленности процесса

- Прогрессирующее
- Стабильное
- Регрессирующее

Формулировка диагноза

- *Ожирение, первичное, II степени (ИМТ = ...), с гиноидным распределением жира, неосложненное, стабильное течение.*
- *Ожирение, первичное, III степени (ИМТ = ...), с абдоминальным распределением жира, стабильное течение. Осложнения: артериальная гипертензия...*

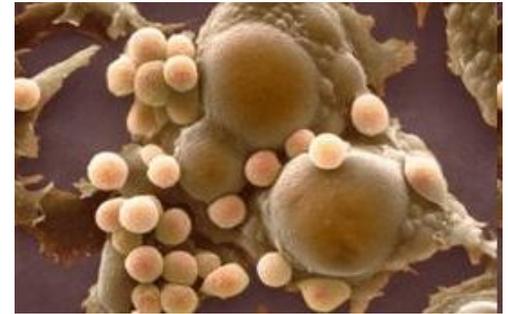
Первичное ожирение

- - болезнь, вызванная нарушением адипоцитарно-гипоталамических информационных взаимодействий, из-за которых меняются пищевое поведение больного, его психология и выбор определенного образа жизни.

Л.П. Чурилов, 2001

Функции адипоцита

(традиционное представление)



Жировая ткань раньше считалась энергосберегающим органом

- Синтез и хранение триглицеридов во время еды
- Гидролиз и высвобождение триглицеридов в виде СЖК и глицерина во время голодания

Жировая ткань

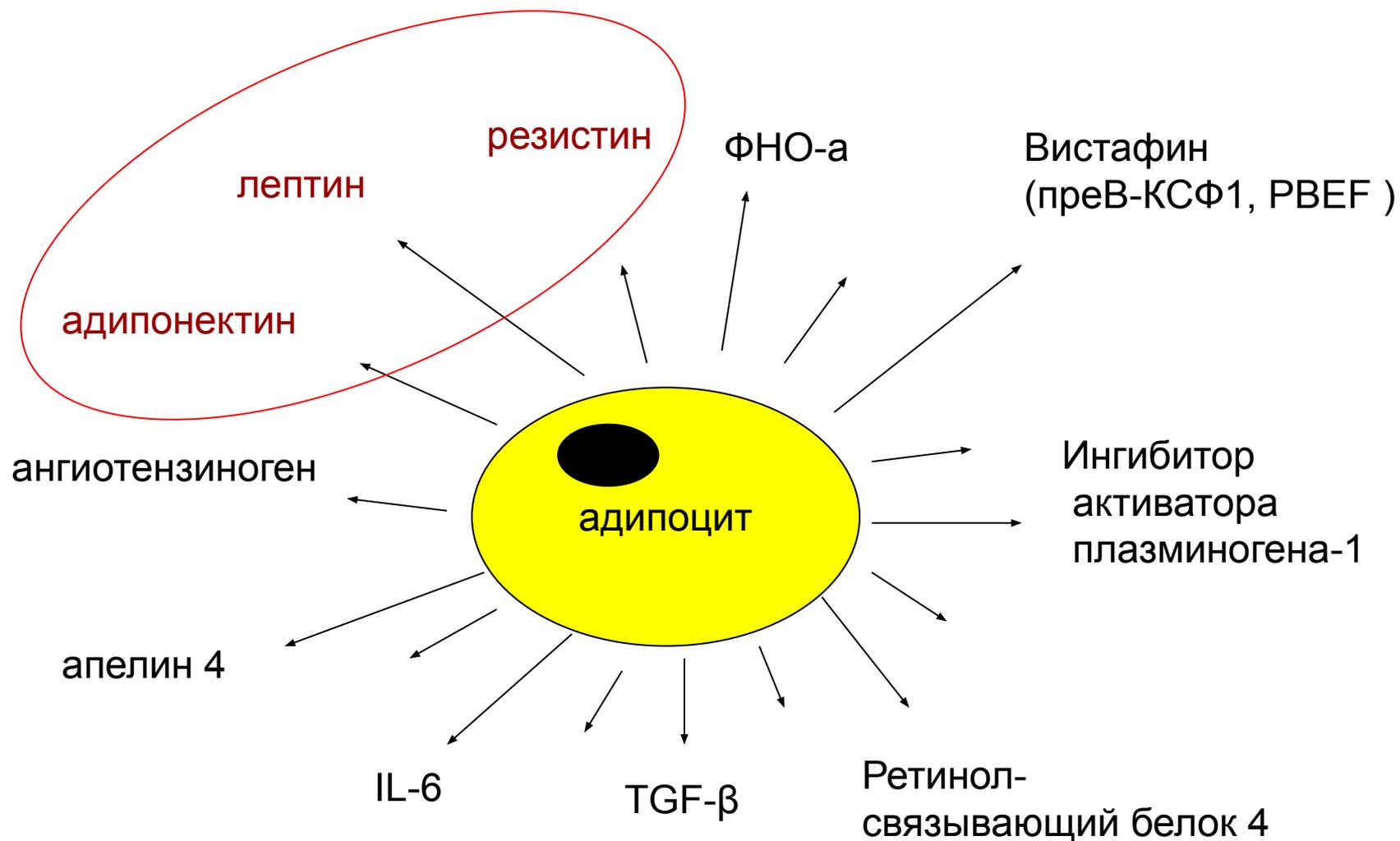
- в настоящее время рассматривается как эндокринный и паракринный орган, контролирующий различные метаболические функции
- основная регуляторная ткань в контроле липидного обмена во всем организме, модулирующая как глюкозный, так и липидный гомеостаз у людей

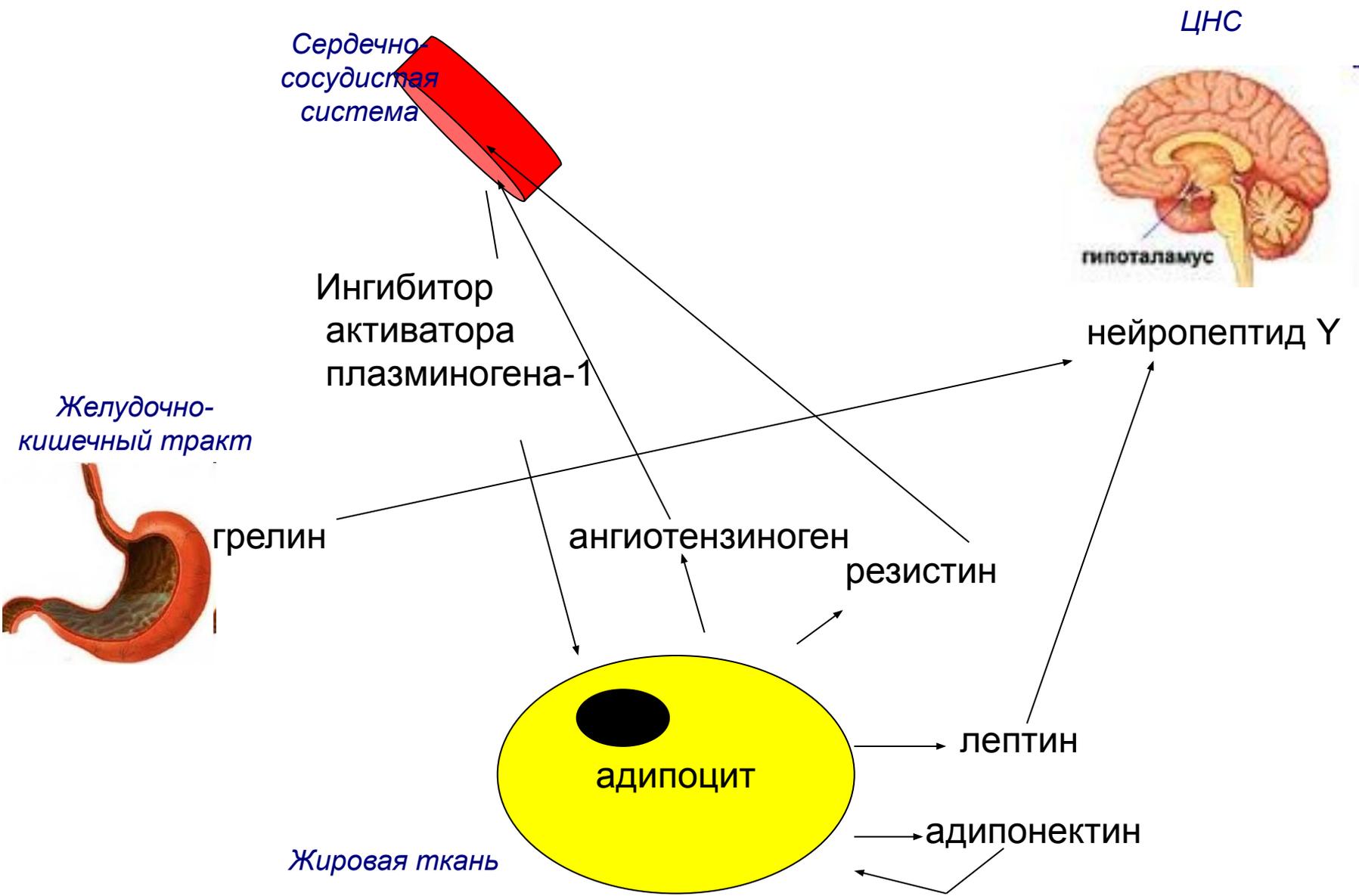
- 
- Висцеральный жир
(мезентериальные адипоциты)
более активен в эндокринном плане,
чем подкожный

Адипокины

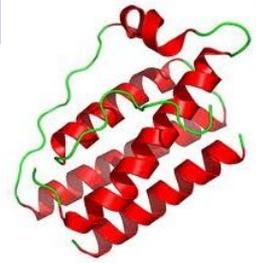
- «адипоцитокнины» или адипопродуцируемые гормоны (adipose derived hormone)
- С 1994 года открыто более 100 адипокинов

Адипокины





Лептин (1994)



- синтезируется в жировой ткани (а также скелетных мышцах, желудке, плаценте)
- подавляет синтез и секрецию в гипоталамусе нейропептида Y (стимулятора пищевой активности)
- при ожирении - компенсаторная резистентность гипоталамуса к действию лептина, и развитие гиперлептинемии
- играет роль сигнала о достаточности энергетических ресурсов для репродуктивной функции
- *данные о влиянии на секрецию инсулина и инсулинорезистентность противоречивы.*

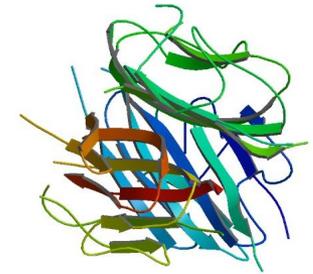
Резистин (2001)



«гормон инсулинорезистентности»

- антагонист инсулина (угнетает захват глюкозы тканями)
- *данные о зависимости между уровнями резистина и инсулинорезистентностью противоречивы*
- его уровень - прогностический маркер ожирения, инсулинорезистентности и СД 2-го типа.
- участвует в стимуляции воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры (*этиологический фактор развития сосудистых заболеваний?*)

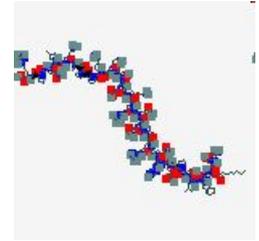
Адипонектин



- специфический адипокин
- экспрессия в подкожном жире выше, чем в висцеральном
- уровень обратно пропорционален массе жировой ткани и индексу «объем талии/объем бедер»
- тормозит дифференцировку преадипоцитов
- антагонистический эффект с провоспалительными цитокинами
- предполагают защитную функцию против гипергликемии, инсулинорезистентности и атеросклероза

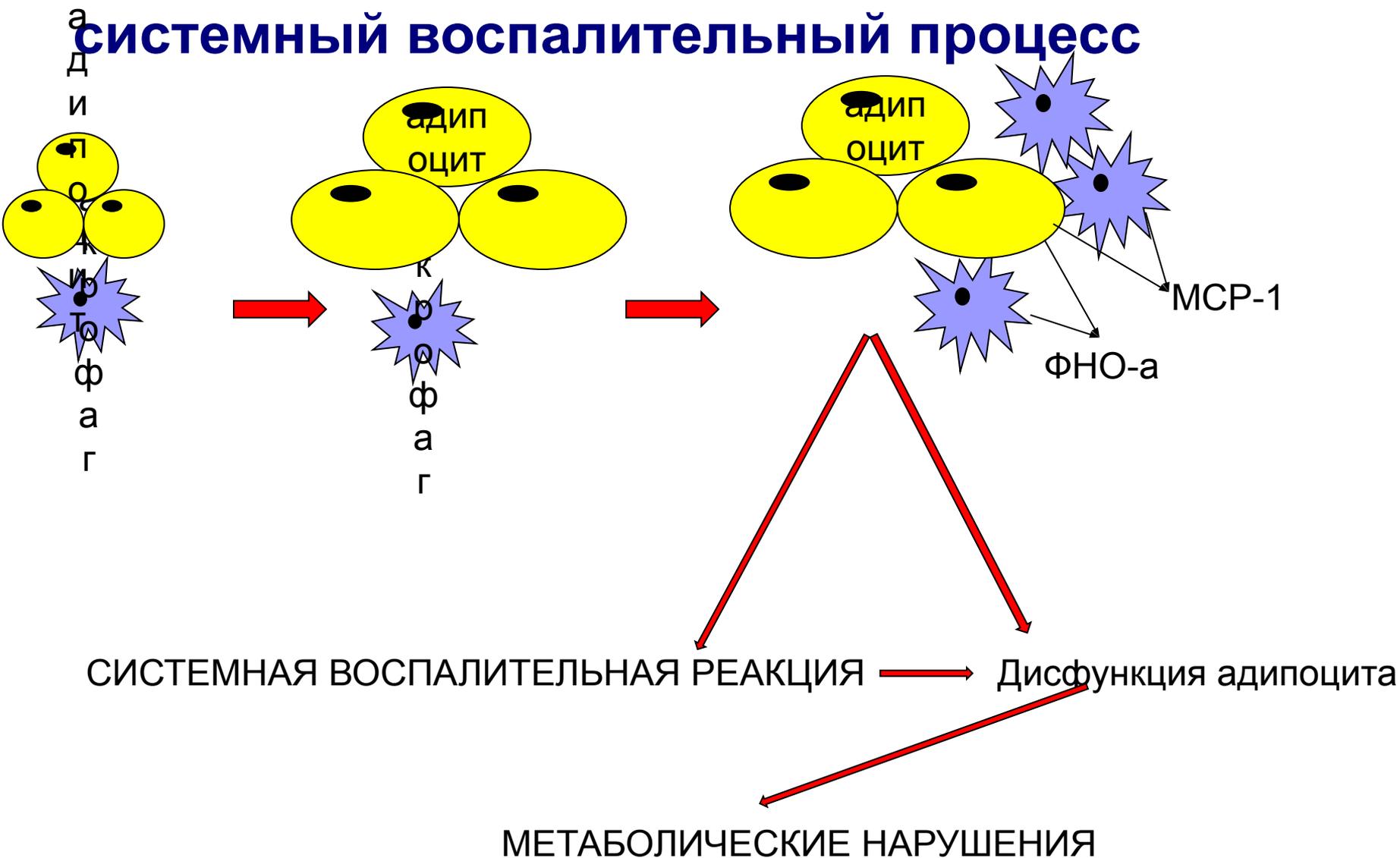
Грелин (1999)

«гормон голода»



- синтезируется в желудке (гипоталамусе, почках)
- рецепторы расположены в ЦНС и в ЖКТ - активизирует нейропептид Y
- уровень увеличивается при голодании, снижении массы тела или калорийности пищи, гипогликемии
- повышается после снижения веса, вызванного диетой (долгосрочная регуляция массы тела)
- уровень снижен при ожирении, СД 2-го типа и АГ

Патологическое ожирение - хронический системный воспалительный процесс



Последствия системного воспаления при ожирении

- *Жировая ткань худых состоит на 5-10 % из макрофагов, а при ожирении содержание макрофагов в жировой ткани может достигать 50 % от общего количества клеток*

Последствия системного воспаления при ожирении

- Адипокин-обусловленная воспалительная реакция регулирует метаболизм адипоцитов
- Адипоциты и макрофаги секретируют ФНО- α , MCP-1 и др. аттрактанты для воспалительных ФНО- α клеток
- Обеспечивается усиление липолиза и снижение синтеза ТГ, что приводит к повышению уровней циркулирующих СЖК
- Уровень СЖК один из основных факторов, определяющих периферическую резистентность к инсулину
- ФНО- α непосредственно влияет на передачу инсулиновых сигналов в мышцах



Метаболический синдром

Критерии метаболического синдрома (IDF, 2005)

I. центральное ожирение

окружность талии > 94 см (муж.), > 80 см (жен.)

II. Два или более показателей:

а) \uparrow **АД** > 130/ 80 мм рт. ст.

или антигипертензивная терапия,

б) \uparrow **ТГ** > 1,7 ммоль/л

или \downarrow **ХС ЛПВП** <1,03 ммоль/л (муж), <1,29 ммоль/л (жен.)

или специфическое лечение

в) \uparrow **глюкоза** натощак > 5,6 ммоль/л

или **СД 2 типа.**

Позиция международного диабетического фонда (IDF)

- абдоминальное ожирение является ключевым причинным фактором метаболического синдрома

American Heart Association, 2004

- Сильная связь между ожирением (особенно абдоминальным ожирением) и факторов риска привели АТР III* для определения метаболического синдрома в основном, как кластеризацию метаболических осложнений ожирения

Основные составляющие МС

- **Абдоминальное ожирение**
- **Инсулинорезистентность**
- **Атерогенная дислипидемия**
- **Артериальная гипертензия**
- **Провоспалительный статус**
- **Протромботический статус**
- **Гиперурикемия**

Провоспалительный и протромботический статус при МС

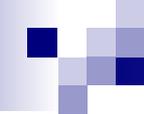
- обусловлены секреторной активностью жировой ткани, особенно висцерального жира

- 
- Снижение висцерального ожирения и снижения уровня СЖК вследствие потери веса на фоне диеты в ряде исследований были связаны с восстановлением чувствительность к инсулину.

Потребление молока и молочных продуктов снижает риск развития МС

- 2375 мужчин без диабета
- 5-лет наблюдения
- анализ 7-дневного рациона
- мужчины, которые пили более 1 пинту/сут молока - вероятность развития МС 0,43 в сравнении с низким потреблением

P C Elwood, J et al., 2006.

- 
- 
- **При потере веса на 0,5 – 1 кг снижается смертность от любых причин на 20%**

Villiamson D.F. et al. Am J Epidemiol 1995

Нейрогенные варианты ожирения

- **центрогенный** (*корковый, психогенный*)
- **гипоталамический**

Центрогенный (корковый, психогенный) механизм ожирения

- один из вариантов расстройства пищевого поведения (наряду с неврогенной анорексией и булимией).
- Причина: различные расстройства психики, проявляющиеся постоянным, иногда непреодолимым стремлением к приёму пищи
- Возможные механизмы:
 - активация серотонинергической, опиоидергической и др. систем, участвующих в формировании ощущений удовольствия и комфорта;
 - восприятие пищи как сильного положительного стимула (допинга), что ещё более активизирует указанные системы.

Пищевые нарушения у больных ожирением

в 30-40 % случаев у больных с ожирением регистрируются те или иные пищевые нарушения, из них наиболее часто :

- гиперфагическая реакция на стресс
- компульсивная гиперфагия
- углеводная жажда
- предменструальная гиперфагия

Пищевые нарушения у больных ожирением

- **Гиперфагическая реакция на стресс** - при психоэмоциональном напряжении или сразу после окончания действия фактора вызвавшего стресс - резко усиление аппетита. (предпочтение продуктам более жирным и сладким) (*Greeno C.G., et al. 1999*). Если стрессовый фактор действует длительно - то длительный период чрезмерное потребление пищи
- **Компульсивная гиперфагия** (причина, вызвавшая стресс не осознается).
Ночная гиперфагия (разновидность) – императивное повышение аппетита в вечернее и ночное время
- **Углеводная/ пищевая жажда.** Действие пищи похоже на наркотик. В отсутствии еды - депрессивное состояние, напоминающее абстиненцию.
- **Предменструальная гиперфагия** с предпочтением сладкой и жирной пищи в течение 4-7 дней перед *menses*.

Гипоталамический (диэнцефальный, подкорковый) механизм ожирения

- **Причина** — повреждение нейронов вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса (в результате ЧМТ, нейроинфекций, краниофарингиомы, метастазах в гипоталамус).
- **Патогенез:**
 - повышение синтеза и секреции нейропептида Y нейронами заднелатерального вентрального ядра гипоталамуса и/или снижение чувствительность к факторам, ингибирующим синтез нейропептида Y (в основном к лептину).
 - Нарушение участия гипоталамуса в формировании чувства голода.
 - В результате - повышение выработки нейромедиаторов и нейропептидов, формирующих чувство голода и повышающих аппетит (ГАМК, дофамин, бета-эндорфин, энкефалины) и/или формирующих чувство сытости и угнетающих пищевое поведение (серотонин, норадреналин, холецистокинин, соматостатин).

Эндокринные механизмы ожирения

- Лептиновый
- Гипотиреоидный
- Надпочечниковый
- Инсулиновый

Лептиновый механизм ожирения

Липостат

Контур «лептин-нейропептид Y» обеспечивает поддержание системы гомеостаза массы тела — липостата (или установочной точки организма в отношении интенсивности энергетического обмена).

В систему включены лептин, инсулин, катехоламины, серотонин, холецистокинин, эндорфины...

Эндокринные механизмы ожирения

- **Гипотиреоидный**

при ↓ эффектов йодсодержащих гормонов щитовидной железы

- снижение липолиза, скорости обменных процессов в тканях и энергозатрат

- **Надпочечниковый** (глюкокортикоидный, кортизоловый)

при ↑ продукции глюкокортикоидов

- активация гликогенолиза (гипергликемия), транспорта глюкозы в адипоциты и гликолиз, торможение липолиза и накопление триглицеридов

- **Инсулиновый**

- прямая активация инсулином липогенеза в жировой ткани

- **Другие.**

(дефицит СТГ, гонадотропных гормонов и др).

Чрезмерное потребление жиров даже в пределах нормальной (средней) суточной калорийности может вызвать нарастание жировой массы тела

- Гипотеза:
- **масса тела остается стабильной если доля энергии, потребляемой в виде жира эквивалентна доле энергии, получаемой организмом при окислении жиров. Если количество жира в пище превосходит возможности окисления, то избыток жира будет аккумулироваться в жировой ткани независимо от того, сколько в этот день потреблено энергии**

Полные люди потребляют в среднем больше энергии, чем худые?

- при ожирении и в контроле была примерно одинаковая суточная калорийность, порядка 2700 ккал. Полные потребляли больше белков, а худые - больше алкоголя. Достоверной разницы в потреблении других нутриентов - не было
I. Andersson u S. Rossner (1996)
- по эпидемиологическим данным имеется неожиданная, но значимая обратная корреляция между ИМТ и суточной калорийностью пищи.
C. Bolton-Smith et al. (1994)
- Анализ дневников питания 430 человек. Люди с избыточным весом чаще встречались среди лиц с небольшим потреблением энергии. И наоборот, худые в основном оказывались среди лиц с большим потреблением калорий.
V. George et al. (1989).