

Лекция 4

Тучность.
Метаболический синдром.

Тучность (ожирение)

- Тучность – (ожирение) это состояние, когда в организме накапливается избыток жировой массы до такой степени, что это угрожает здоровью. Увеличение индекса массы тела выше 24,9 диагностируется как **ожирение – заболевание, характеризующееся избыточным развитием жировой ткани.** Ожирение в основном возникает в результате потребления избыточного количества пищи, нежесточной физической активности и генетической предрасположенности.

- В настоящее время ожирение рассматривается как многофакторное заболевание, возникающее на основе взаимодействия генетических, метаболических, поведенческих и социо-культурных факторов.
- Ожирение чаще возникает после 40 лет, преимущественно у женщин. Однако имеется тенденция к увеличению индекса массы тела у детей и подростков.
- До недавнего времени болезнь была сосредоточена в развитых странах, но в последнее время наблюдается взрывное увеличение пациентов с ожирением в развивающихся странах.

● Между 1976 и 2016 годами распространенность избыточного веса и ожирения в мире выросло более чем втрое. ВОЗ официально объявила о том, что в мире началась эпидемия ожирения.

В 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, свыше 650 миллионов страдали ожирением (40% женщин и 39% мужчин).

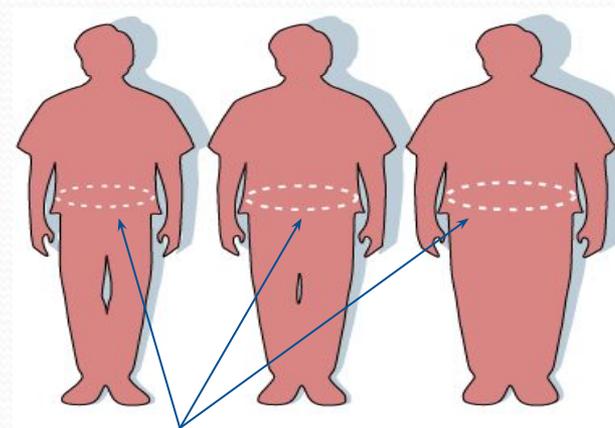


Классификация степени ожирения

Степень ожирения оценивается по индексу массы тела (body mass index), вычисляемому по формуле:

$$\text{BMI} = \text{килограммы веса} / \text{рост (м}^2\text{)}$$

18.5–24.9	НОРМА
25.0–29.9	Лишний вес
30.0–34.9	Степень ожирения I
35.0–39.9	Степень ожирения II
≥ 40.0	Степень ожирения III



Окружность талии

Поскольку у представителей монголоидной расы негативные последствия для здоровья развиваются при более низких значениях индекса массы тела, то в Японии ожирение рассматривают при BMI более 25, а в Китае - более 28.

Второй параметр для оценки ожирения – **оценка висцерального жира** (окружность талии). В США окружность талии >102 см (BMI ~40) у мужчин и более >88 см (~34.5) у женщин.

У европейцев ожирение начинается при окружности талии ≥ 94 см (~37) у мужчин и ≥ 80 см (~31.5) у небеременных женщин.

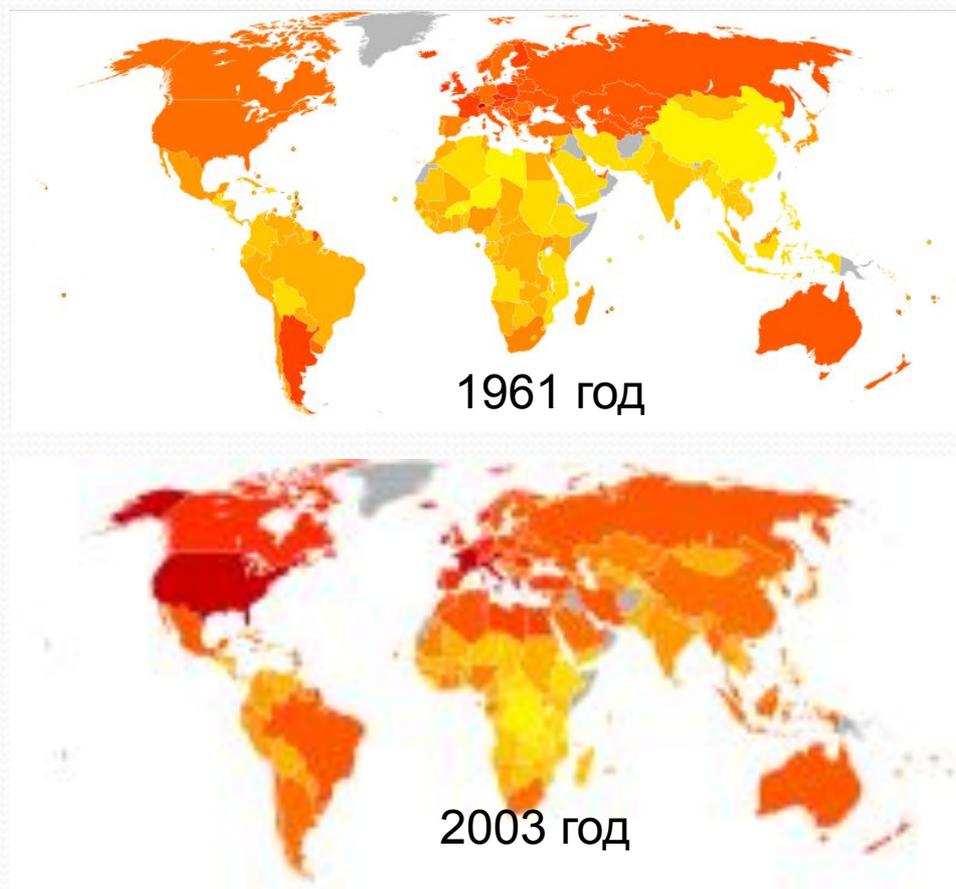
Классификация ожирения

- Ожирение следует отличать от избыточной массы тела. Последняя может увеличиваться вследствие накопления воды, увеличения веса костной или мышечной массы.
- Всего выделяют четыре степени ожирения и две стадии заболевания - прогрессирующую и стабильную. При значении ВМІ выше 35 висцеральный жир вызывает негативные последствия для здоровья независимо от общей жировой массы тела: наблюдается положительная корреляция между наличием избытка висцерального жира и сердечно-сосудистыми заболеваниями.
- Патологические типы ожирения, как правило, связаны с нарушениями в эндокринной системе человека, приводящими к нарушениям жирового обмена.

Причины ожирения

- Основные причины ожирения – это изменение образа жизни, диеты и генетические факторы. **Вклад генетических факторов составляет 50-90%**. Различают мультигенетическое ожирение (вовлечено несколько дефектных генов, плохо исследовано) и моногенетическое ожирение. Кроме того, ожирение может быть синдромом психического заболевания с нарушением поведения.
- К развитию ожирения приводит **нарушение энергетического баланса** (несоответствие между поступлением энергии и энергетическими затратами). Наиболее часто ожирение возникает вследствие переедания, но может происходить из-за нарушения контроля над расходом энергии или из-за гиподинамии.
- Ожирение может быть основано на наследственно-конституциональной предрасположенности, снижении физической активности, возрастных, половых, профессиональных факторах и некоторых физиологических состояниях (беременность, лактация, климакс).

Изменение карты средней калорийности пищи

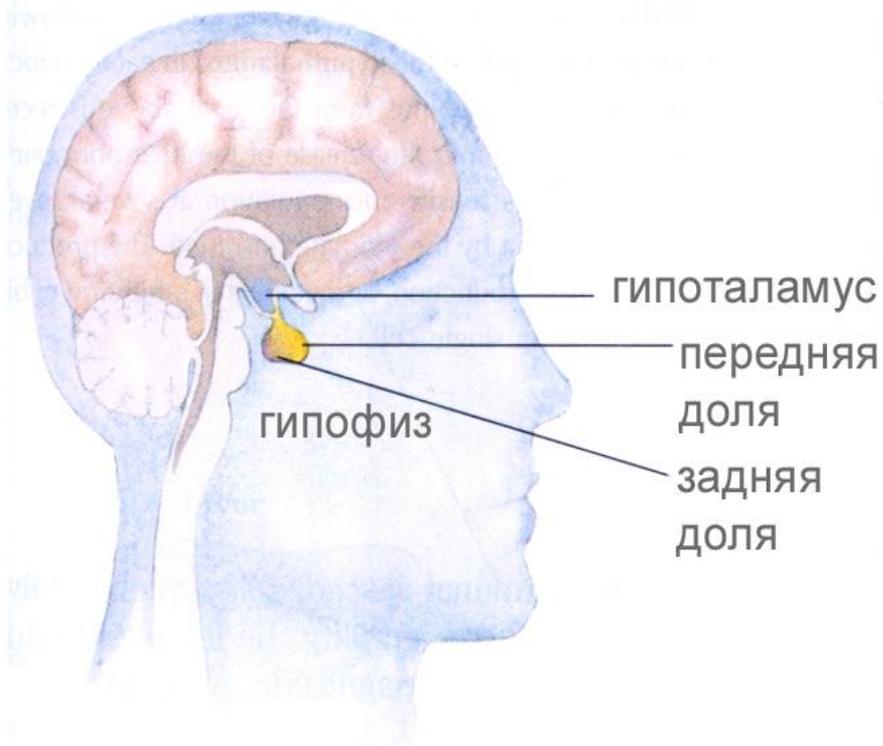


В процессе эволюции организм человека приспособился накапливать запас питательных веществ в условиях обилия пищи, чтобы расходовать этот запас в условиях вынужденного отсутствия или ограничения пищи - эволюционное преимущество, позволявшее выжить.

Причины ожирения

- Ожирение является **гипоталамо-гипофизарным** заболеванием, в патогенезе которого ведущую роль играют **гипоталамические нарушения**, обуславливающие изменение поведенческих реакций, особенно пищевого поведения, и **гормональные нарушения**.
- Гипоталамическое ожирение возникает вследствие нарушения **функций гипоталамуса**
- Эндокринное ожирение является одним из симптомов первичной патологии эндокринных желез: **гиперкортицизма, гипотиреоза, гипогонадизма**. Однако при всех формах ожирения имеются гипоталамические нарушения, возникающие либо первично, либо в процессе развития ожирения.

Гипоталамо-гипофизарная система



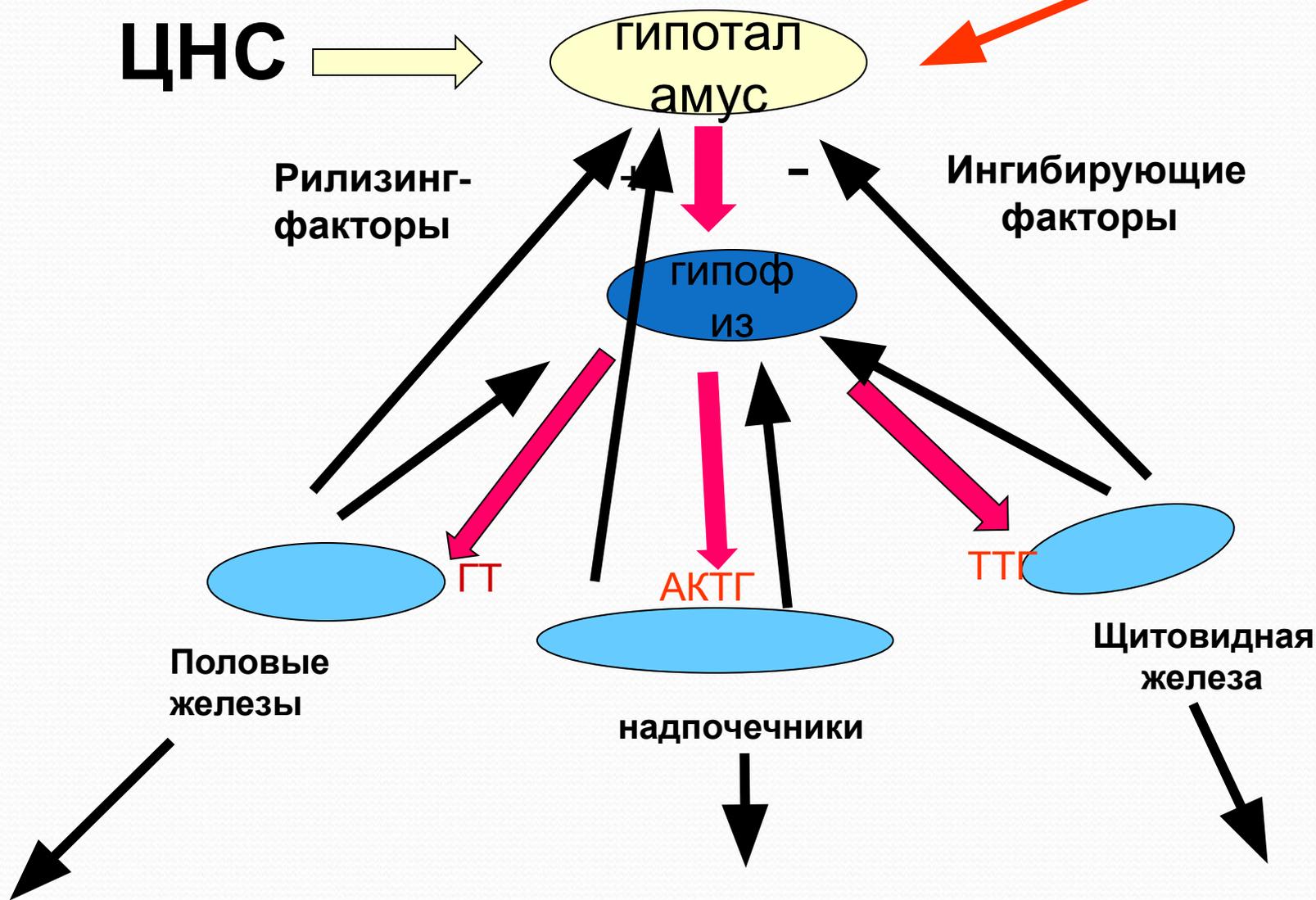
Наиболее важные гормоны (нейропептиды) и места их синтеза

Органы/ткани	Гормоны/нейропептиды
Аденогипофиз	Лютеинизирующий, фолликулостимулирующий, адренокортикотропный, тиреотропный, соматотропный гормон , пролактин
Щитовидная железа	Тироксин, трийодтиронин
Паращитовидная железа	Паратиреоидный гормон
Островки Лангерганса	Инсулин, глюкагон , соматостатин
Кора надпочечников	Минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены
Мозговое вещество надпочечников	Адреналин , норадреналин, энкефалины
Яичник	Эстрогены , прогестерон, ингибин, релаксин, активин, фоллистатин
Семенники	Андрогены , ингибин
Плацента	Хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, прогестерон, эстроген

Наиболее важные гормоны (нейропептиды) и места их синтеза

Гормонопродуцирующие ткани и рассеянные эндокринные клетки	
Гипоталамус	А) рилизинг и ингибирующие гормоны; Б) вазопрессин, окситоцин
Эпифиз	Мелатонин
Другие области ЦНС	Все нейропептиды
С-клетки щитовидной железы	Кальцитонин
Эпителий легких	Почти все нейропептиды, лейкотриены
Предсердия	Предсердный натрийуретический гормон
Печень	Ангиотензиноген, соматомедины
Желудочно-кишечный тракт	Гастрин, холецистокинин, секретин, глюкозозависимый пептид, освобождающий инсулин, вазоактивный интестинальный пептид, мотилин, соматостатин, энкефалины
Почки	Ренин, эритропоэтин, кальцитриол
Жировые клетки	Лептин
Иммунная система	Тимозин, цитокины
Тканевые гормоны или медиаторы	Эйкозаноиды, гистамин, серотонин, брадикинин, лейкотриены

Регуляция эндокринной системы



Уровень глюкозы в крови

- Мозг нуждается в высокой концентрации глюкозы (при ее нехватке возникает кома, конвульсии и далее смерть)



Регуляция уровня глюкозы в крови и потребления энергии

- Основная задача: поддержание концентрации глюкозы в крови на уровне, близком к 4,5 мМ
- Основные гормоны, регулирующие уровень глюкозы в крови: **инсулин, глюкагон, адреналин и кортизол**
- Потребление энергии регулируют **тиреоидные гормоны**
- Основные мишени, на которые воздействуют инсулин, глюкагон, адреналин, кортизол и тироксин: **печень, мышцы, жировая ткань**

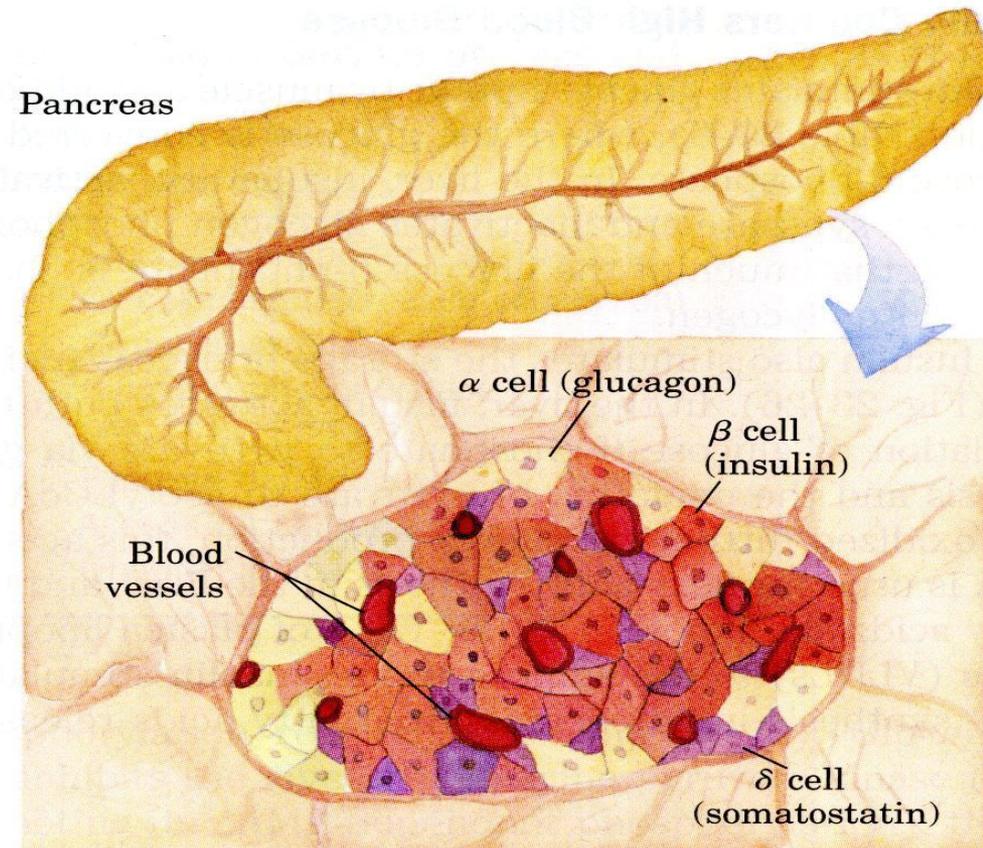
Регуляция уровня глюкозы в крови

- **Инсулин** сигнализирует, что концентрация глюкозы выше нормы, он обеспечивает **встраивание в мембрану клеток переносчика глюкозы**: клетки поглощают глюкозу и превращают ее в гликоген и триацилглицериды, это снижает уровень глюкозы в крови
- **Глюкагон** сигнализирует, что концентрация глюкозы ниже нормы, что приводит к **активации распада гликогена и глюконеогенеза**, а также к **ингибированию синтеза гликогена в печени**, к **увеличению окисления жиров**, что, в конечном итоге, приводит к повышению уровня глюкозы в крови
- **Адреналин** увеличивает выброс глюкозы из печени, но затем происходит увеличение активности мышц, легких и сердца, что приводит к увеличению потребления глюкозы этими тканями и снижению уровня глюкозы
- **Кортизол** обеспечивает ответ организма на долговременный стресс, изменяет уровень синтеза различных ферментов, в результате чего увеличивается освобождение жирных кислот и активируется глюконеогенез в печени, распад мышечных белков, что восстанавливает нормальный уровень глюкозы.

Клетки поджелудочной железы

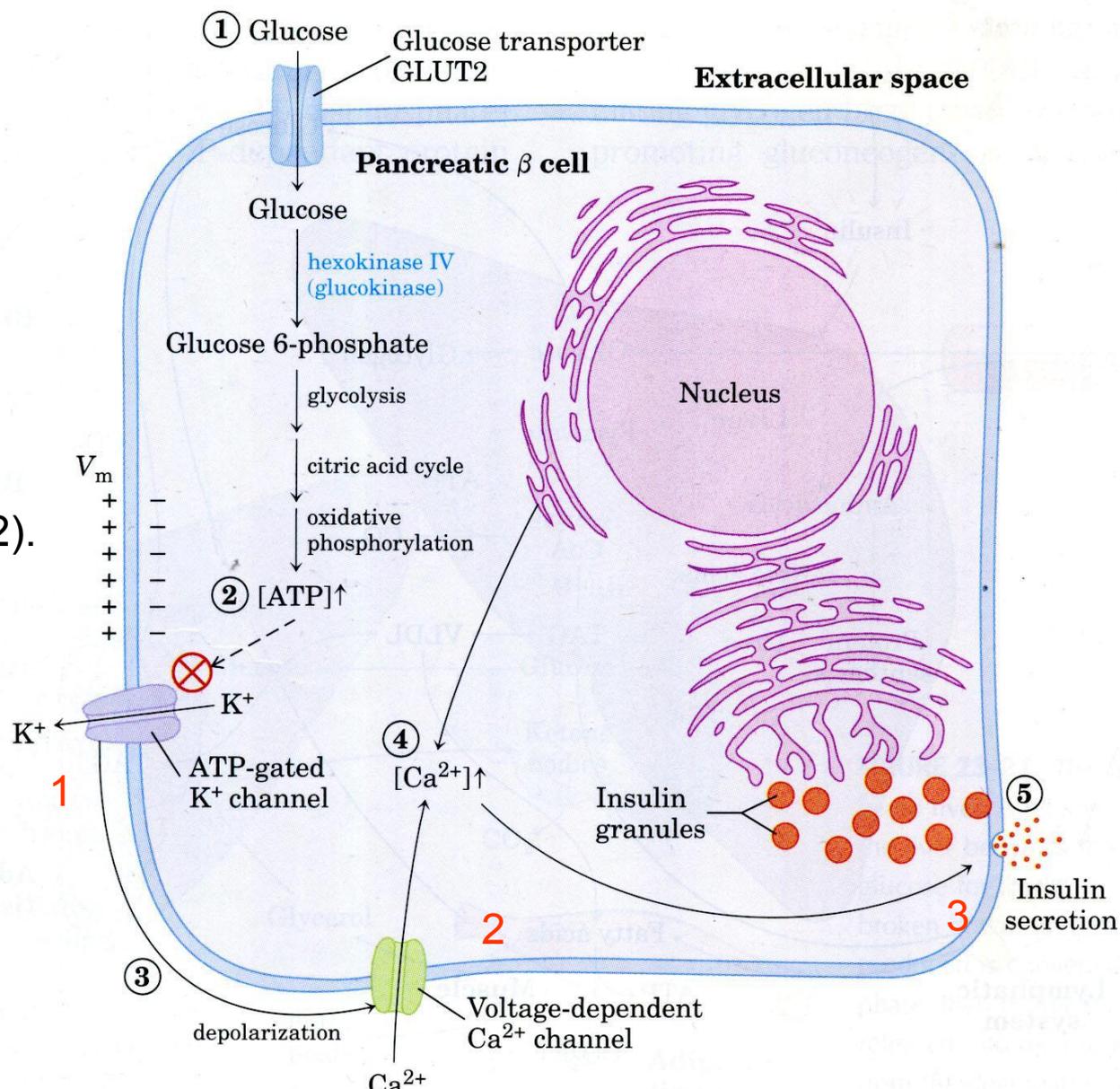
- Потребление богатой углеводами пищи приводит к повышению уровня глюкозы в крови, что влечет за собой повышение уровня инсулина и уменьшение секреции глюкагона

Когда повышается уровень глюкозы, то глюкоза через GLUT2 транспортер входит в β -клетки, немедленно превращаясь в глюкозо-6-фосфат, после чего происходит его превращение в гликолизе и увеличивается продукция АТФ.



Активация секреции инсулина

Повышение уровня АТФ приводит к закрыванию АТФ-регулируемых К-каналов плазматической мембраны (1) и ее деполяризации, что открывает потенциал-регулируемые Са-каналы (2). Вход Са в клетку вызывает увеличение освобождения инсулина путем активации экзоцитоза (3).



Диабет I-типа

- Диабет I-типа (инсулин-зависимый, 15-20% от всех случаев диабета): начинается в раннем возрасте и быстро становится тяжелым. **В большинстве случаев это аутоиммунное заболевание**, которое лечится инъекциями инсулина. Сопровождается жаждой, экскрецией с мочой большого количества глюкозы (глюкозурия). При отсутствии лечения наблюдается повышения уровня кетоновых тел в крови и ацидоз, что приводит к коме.

Диабет II типа

- Диабет II-типа (инсулин-независимый, 80-85% от всех случаев диабета) развивается медленно и обычно у тучных людей старшего или среднего возраста. Вызван **резистентностью тканей по отношению к инсулину**, что связано с различными нарушениями передачи сигнала от рецептора инсулина внутрь клетки. Таким образом диабет второго типа – гетерогенное заболевание, связанное с наличием различных мутаций в белках, обеспечивающих восприятие (рецептор) и передачу сигнала от рецептора инсулина вглубь клетки. Для диабета II-типа также характерно повышение уровня глюкозы в крови, глюкозурия, ацидоз и повышение уровня кетоновых тел.

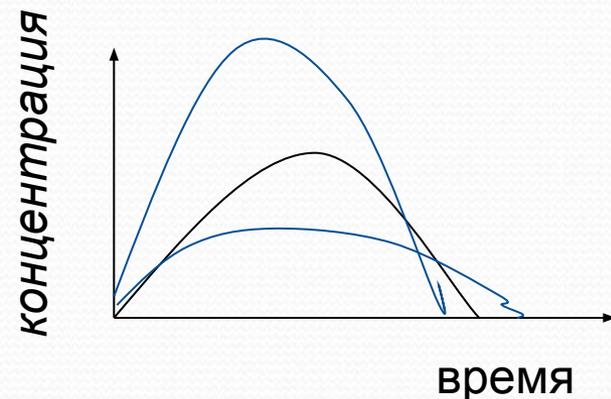
- Одним из важных факторов развитие диабета – это воспаление, развивающееся в жировой ткани.

- При обоих типах диабета наблюдается **гликирование белков**, в частности, гемоглобина, на определении гликированного гемоглобина основана в настоящее время диагностика диабета. Гликированный гемоглобин - это интегральный параметр, свидетельствующий о том, как долго и как высоко поднимался уровень глюкозы в крови

Регуляция массы тела

- Превращение избытка топлива в жиры и запасание их в жировой ткани
- Сжигание избытка топлива путем интенсивных физических упражнений
- «Сбрасывание» энергии путем обеспечения «несопряженного» состояния митохондрий

Кривая, описывающая появление глюкозы в крови после приема пищи

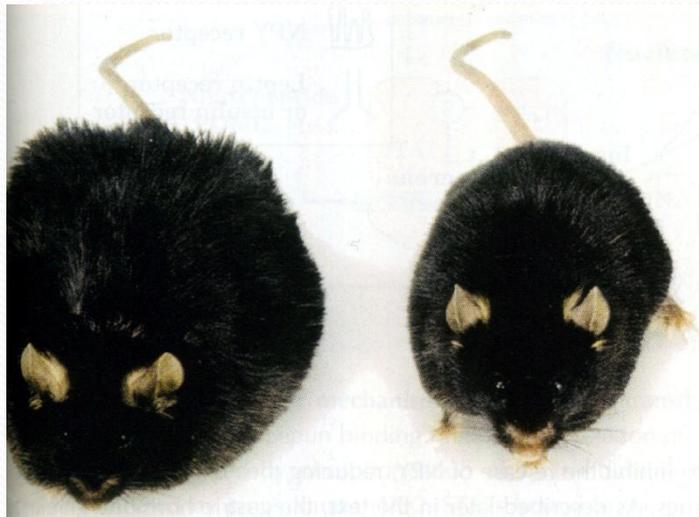


Липостатическая теория

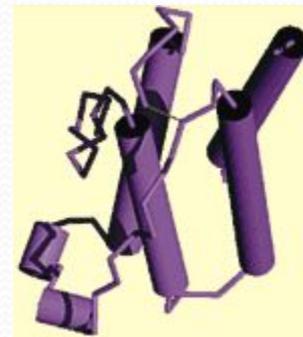
- Липостатическая теория постулирует наличие механизма обратной связи между **количеством накопленных организмом жиров** с одной стороны, а также **пищевым поведением и сжиганием жиров**. Теория предсказывает наличие **химического сигнала**, вырабатываемого в жировой ткани, который **контролирует пищевое поведение** и физическую, а также метаболическую активность.
- В 1994 году был открыт белок **лептин** (греч. «тонкий»), который производится адипоцитами, перемещается с кровью в мозг и действует на рецепторы гипоталамуса, подавляя аппетит.

Лептин

- Лептин – белок, состоящий из 148 аминокислот (ген лептина идентифицирован в 1994 году).
- Мыши, дефицитные по гену лептина (генотип *ob/ob*), демонстрируют поведение, характерное для голодающих животных: у них повышен уровень кортизола, они неспособны сохранять тепло, они ненормально растут, не воспроизводятся и обладают неограниченным аппетитом. Вследствие этого они становятся тучными и весят в 3 раза больше нормы. Такие мыши характеризуются метаболическими расстройствами, свойственными диабетическим животным, в частности, их ткани резистентны к инсулину. Таким образом, **лептин влияет на аппетит и расход энергии.**



**Структура лептина
(семейство цитокинов)**



Введение лептина мышам *ob/ob* приводит к снижению их веса, увеличению локомоторной активности и термогенеза

Лептин и ожирение у людей

- У значительной части толстых людей уровень лептина в крови повышен (норма: 3,5-4 нг/мл у мужчин и 15-16 нг/мл у женщин, ожирение 35-200 нг/мл). На уровень лептина влияет количество жировой ткани и голодание: 10% увеличение жировой ткани приводит к 3-кратному повышению уровня лептина в крови, а один день переедания повышает уровень лептина на 40%.
- Однако у некоторых людей, страдающих ожирением, уровень лептина ниже нормы.

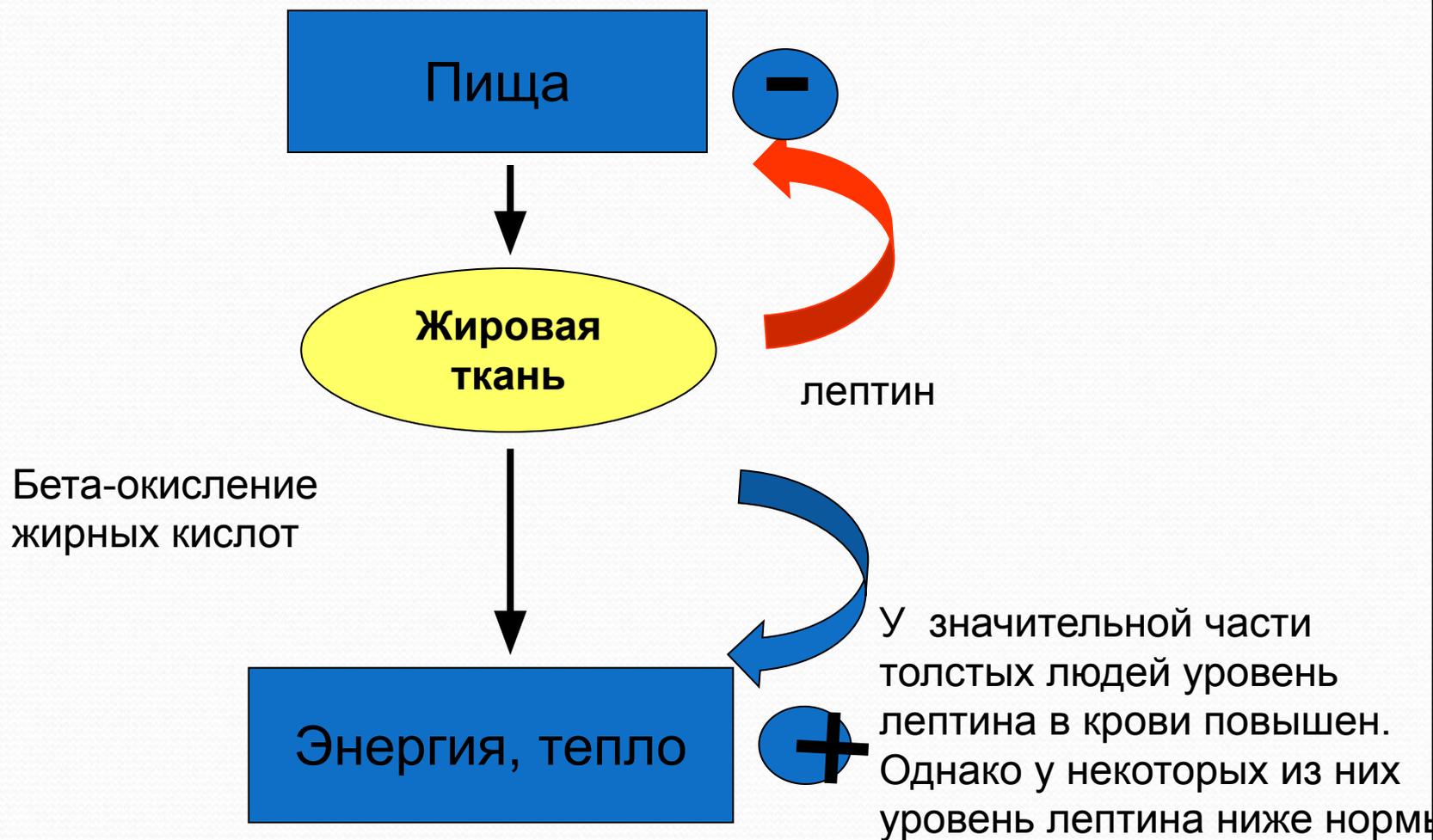
Рецептор лептина

- Сравнение структуры гена *ob* у тощих и толстых людей не выявило различий. Кроме того, у толстых субъектов был обнаружен высокий уровень иРНК для лептина. Это позволило предположить, что природа ожирения у людей связана с **нечувствительностью тканей к лептину**.
- Белок мышей, названный первоначально *DB* (диабетический), также играет важную роль в регуляции аппетита. Мыши с двумя мутантными копиями гена (*db/db*) являются тучными и диабетическими. Ген *db* кодирует **рецептор лептина**; когда рецептор отсутствует, то теряется и сигнальная функция лептина. Поэтому введение лептина таким мышам не снижает массу их жировой ткани.
- Рецептор лептина экспрессируется в **областях мозга, которые регулируют пищевое поведение**: нейронах дуговидных ядер гипоталамуса.

Рецептор лептина

- Рецептор лептина представлен **пятью формами**, возникающими вследствие альтернативного сплайсинга. Только одна из этих форм (Ob-R-b) имеет длинный цитоплазматический домен и именно **мутации этой изоформы вызывают ожирение**. Функции остальных изоформ неизвестны.
- Рецепторы лептина присутствуют в **гипоталамусе, в жировой ткани, печени, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, яичниках, предстательной железе, плаценте, почках, легких**. Точечные мутации в гене рецептора к лептину приводят к нарушению сплайсинга и блокируют экспрессию длинной формы рецептора. Единичная точечная замена полиморфизм Gln223Arg приводит к изменению функциональных особенностей рецептора.
- Распространенность мутации в популяциях европейского типа составляет - 55%. При наличии полиморфизма Gln223Arg гена LEPR повышается уровень триглицеридов, снижается уровень ЛПВП. Генотип Gln/Gln повышает восприимчивость к метаболическим отклонениям при продолжительном поступлении избытка энергии, что демонстрирует связь между генотипом и индивидуальным ответом организма на хроническое переизбыточное питание.

Система, обеспечивающая поддержание постоянной массы тела

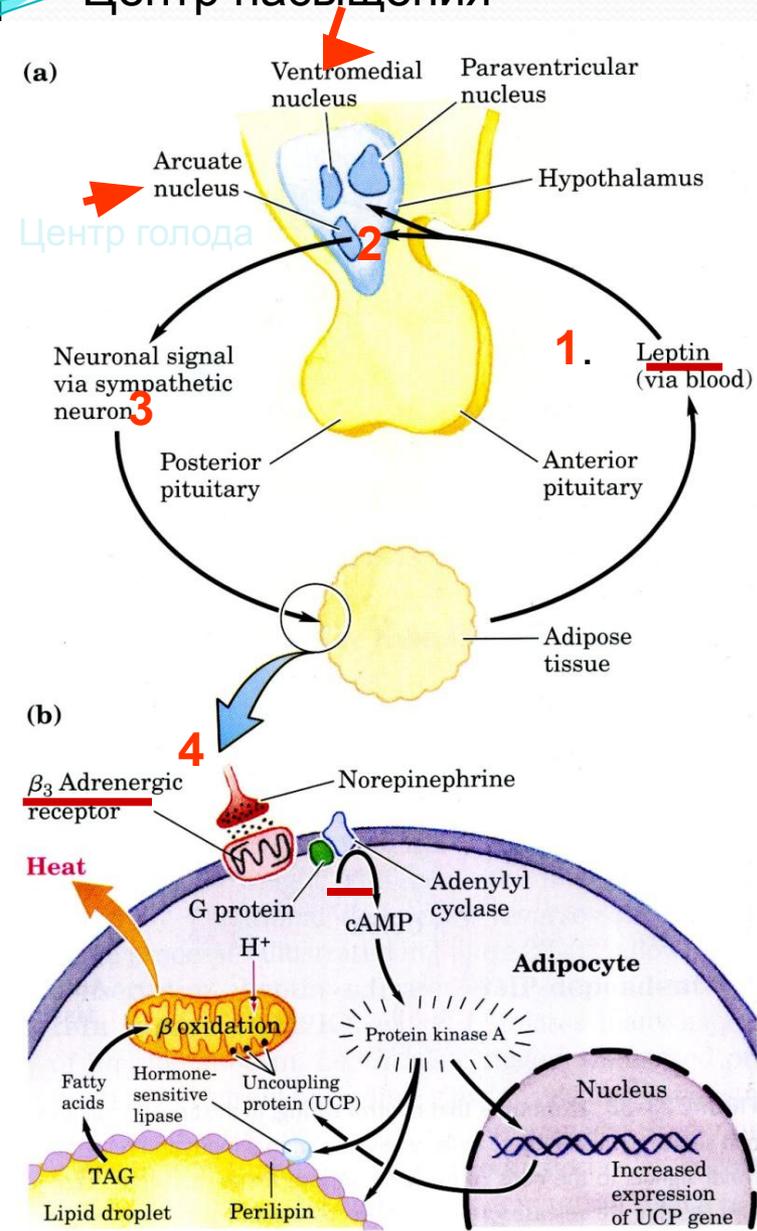


Действие лептина

- Когда лептин сообщает, что жировых резервов достаточно, это приводит к снижению потребления пищи и к увеличению энергетических затрат. Взаимодействие **лептина** с рецептором в гипоталамусе **изменяет действие нейрональных сигналов в областях мозга, которые контролируют аппетит.**
- Лептин также стимулирует симпатическую нервную систему, повышая давление, сердечный ритм и термогенез, вызывая переход митохондрий адипоцитов в несопряженное состояние, активируя выработку **термогенина – белка разобщителя**, что увеличивает вход протонов в митохондрии, минуя канал АТФ-синтазы.
- Различные полиморфизмы в молекуле лептина, адипонектина (см. далее) и их рецепторов увеличивают риск возникновения рака простаты и его агрессивности.

Действие лептина

Центр насыщения



Лептин (1) достигает дуговидных ядер гипоталамуса (2), взаимодействует с рецептором лептина в центрах голода и насыщения и **снижает аппетит**

Связывание лептина **активирует симпатическую нервную систему** (3), выброшенный адреналин через β -3 адренергические рецепторы (4) **увеличивает уровень цАМФ** и активность протеинкиназы А, что за счет фосфорилирования белков-регуляторов в ядре **активирует синтез термогенина**, который переводит митохондрии адипоцитов в несопряженное состояние,.

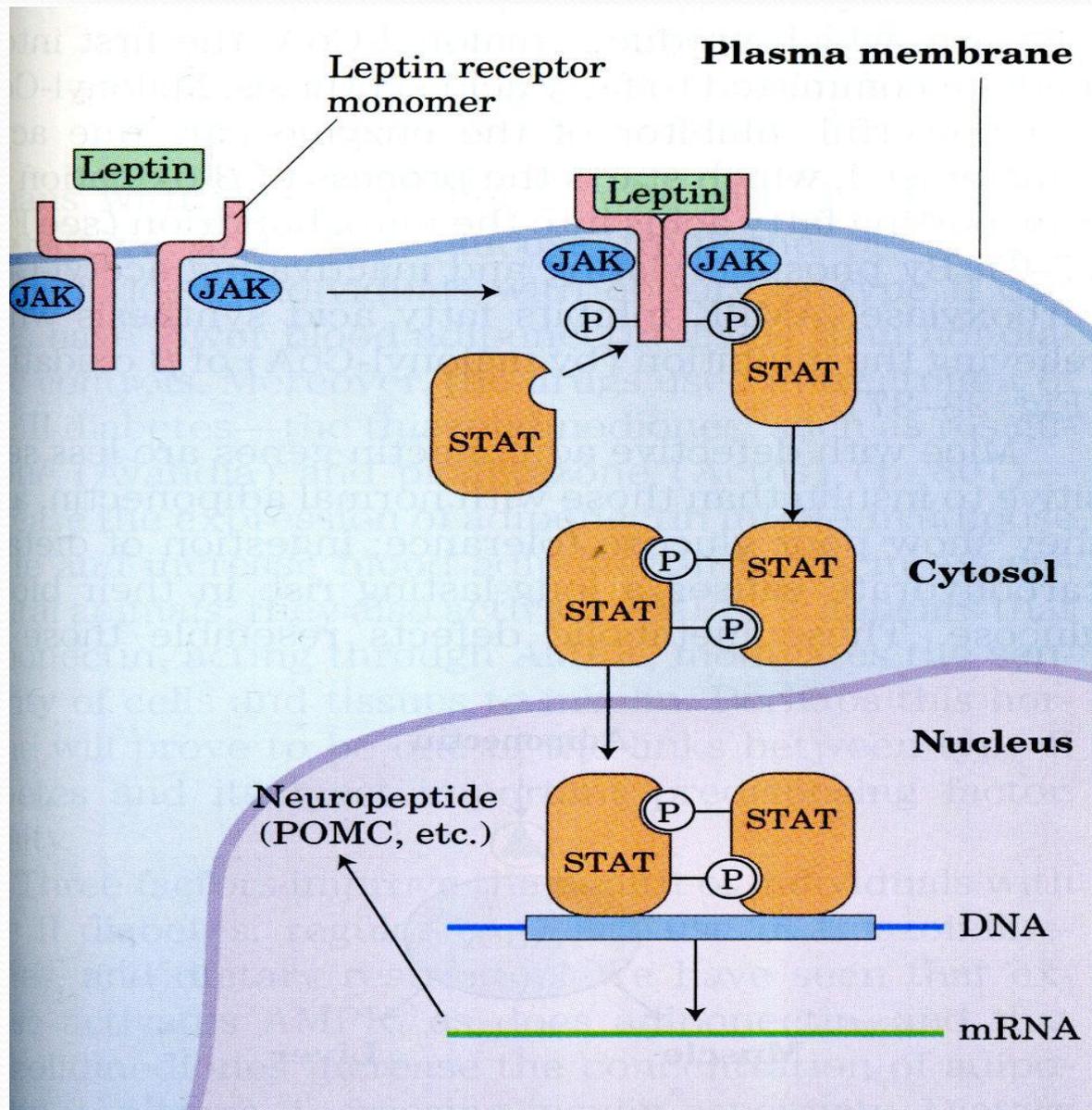
По своей **структуре разобщающий белок близок к АТФ / АДФ-антипортеру**, отличаясь от него тем, что он неспособен к транспорту нуклеотидов, но сохранил способность переносить анионы жирных кислот

Лептин запускает сигнальные каскады, которые регулируют экспрессию генов

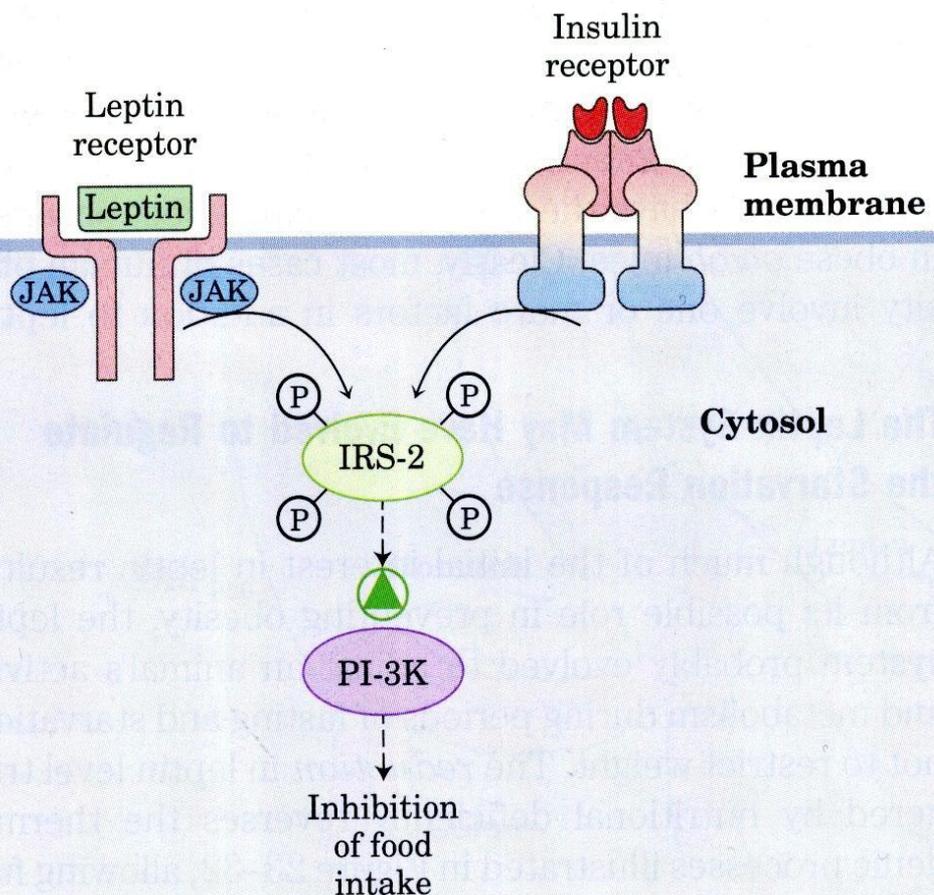
- Лептин действует на клетки, где имеются его рецепторы (LepR), через систему **JAK-STAT**. Рецептор для лептина, который имеет единственный трансмембранный сегмент, после связывания лептина димеризуется. Оба мономера рецептора лептина фосфорилируются по тирозину **JAK-киназой** (Janus-киназой). С фосфорилированным остатком тирозина связываются три белка, которые обеспечивают превращение сигнала и активацию транскрипции (STAT 3, 5 и 6). Связанные белки STAT фосфорилируются JAK, димеризуются и перемещаются в ядро, где связываются со специфическими последовательностями ДНК и **стимулируют экспрессию генов-мишеней**, в частности, гена проопиомеланокортина (POMC). Из вновь синтезированного белка *pomc* путем протеолиза (процессинга) образуется **α -меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ)**.
- Действие лептина модулируется инсулином.

Лептин запускает сигнальные каскады, которые регулируют экспрессию генов

Рецептор лептина относится к семейству цитокиновых рецепторов класса 1. **Рецепторы лептина** присутствуют не только в гипоталамусе, но и периферических органах и тканях: жировой ткани, печени, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, яичниках, предстательной железе, плаценте, почках, легких



Инсулин влияет на эффекты лептина



- Инсулин действует на рецепторы гипоталамуса, подавляя аппетит за счет **ингибирования освобождения NPY орексигенными нейронами**, а также **стимулируя продукцию MCH анорексигенными рецепторами**, уменьшая потребление пищи и увеличивая термогенез.
- Лептин делает клетки печени и мышц более чувствительными к инсулину. **Протеинкиназы обоих рецепторов могут фосфорилировать один субстрат: субстрат 2 инсулинового рецептора (IRS-2).**

Лептин стимулирует синтез термогенина

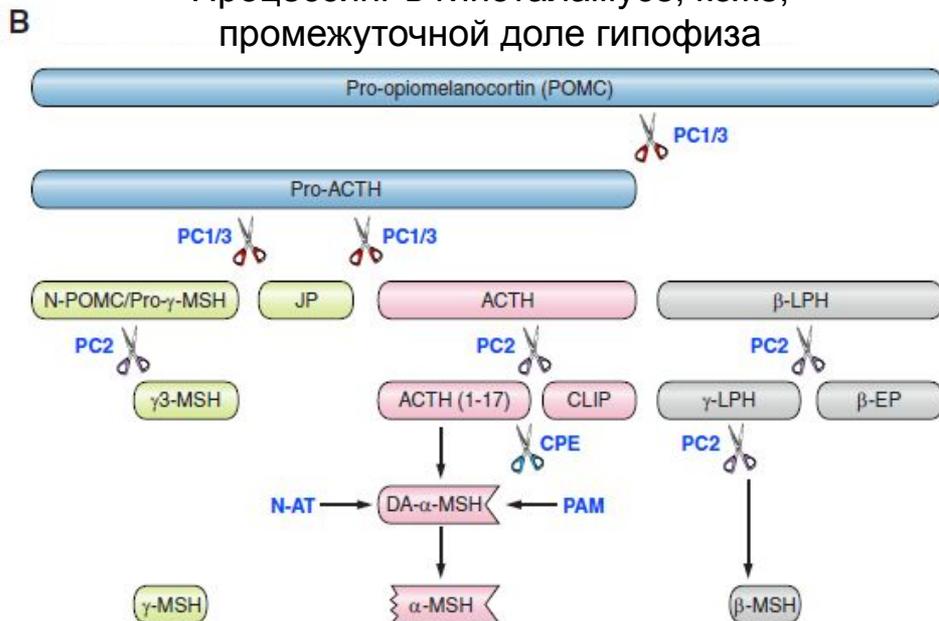
- Митохондрии бурого жира имеют во внутренней мембране уникальный белок термогенин, или белок, обеспечивающий состояние несопряжения (UCP).
- **Лептин стимулирует синтез термогенина**, изменяя передачу сигнала от нейронов дуговидный ядер гипоталамуса к жировой ткани. В этой ткани лептин вызывает выброс адреналина, который через бета-3 адренергические рецепторы стимулирует синтез UCP.

Процессинг человеческого проопиомеланокортина (POMC)

Процессинг в передней доле гипофиза



Процессинг в гипоталамусе, коже, промежуточной доле гипофиза



В передней доле гипофиза конвертаза прогормона 1/3 (PC1/3) последовательно расщепляет POMC до pro-ACTH, а затем до ACTH.

В гипоталамусе, коже, промежуточной доле гипофиза ACTH расщепляется далее под действием конвертазы PC2 до ACTH (1–17) и **кортикотропин-подобного промежуточного пептида** (CLIP). Затем карбоксипептидаза E (CPE) отщепляет основные аминокислотные остатки от с-конца молекулы, а пептидил-глицин-амидирующая монооксигеназа (PAM) амидирует пептид с образованием десацетил- α -MSH (DA-MSH). *N*-ацетилтрансфераза (N-AT) ацетилирует DA-MSH с образованием α -MSH. PC2 расщепляет β -липотропный гормон (β -LPH) до β -эндорфина (β -EP) и γ -LPH, который затем укорачивается до β -MSH. N-концевой пептид N-POMC имеет два основных аминокислотных остатка, которые, по-видимому отщепляются PC2.

Проопиомеланокортин (РОМС)

РОМС представляет собой большой секретлируемый белок (примерно 30 кДа), кодирующий в своей аминокислотной последовательности несколько пептидов с различными специфическими биологическими активностями, причем ни один из них не является активным в составе белка предшественника. Биологическая активность АКТГ, бета-эндорфина, липотропина проявляется только после выщепления их из состава РОМС в результате тканеспецифического посттрансляционного процессинга и последующих модификаций (экзо/эндо-пептидазное расщепление, гликозилирование, амидирование или ацилирование). В передней доле гипофиза продуктами расщепления РОМС являются 16 кДа N-концевой пептид (про-гамма-МСГ), адренотропный гормон (АКТГ) и бета-липотропин (ЛПГ), часть которого в дальнейшем процессирует до бета-эндорфина. Часть бета-эндорфина расщепляется до гамма-эндорфина и альфа-эндорфина.

В отличие от передней доли, в промежуточной доле гипофиза АКТГ и бета-липотропин не являются основными продуктами процессинга РОМС, а расщепляются далее до альфа-МСГ и кортикотропинподобного пептида (CLIP), и бета-эндорфина и гамма-ЛПГ.

Липотропин

- **β-Липотропин** во всех тканях образуется из общего для многих гормонов гипофиза предшественника – пропiomеланокортина. Обнаружен в различных отделах головного и спинного мозга, плаценте, щитовидной железе и легких. Молекула β-липотропина представлена одной полипептидной цепью, состоящей у большинства видов из 91 аминокислотного остатка. Для β-липотропина различных видов млекопитающих характерна высокая консервативность аминокислотных остатков на участке 37-91 и значительная межвидовая вариабельность в N-концевой части. Молекула β-липотропина содержит последовательность аминокислотных остатков молекулы **γ-липотропина** (аминокислоты 1-58), **β-меланоцитстимулирующего гормона** (участок 41-58), **β-эндорфина** (61-91) и **метионин-энкефалина** (61-65).

Липотропины и МСГ

- **β-Липотропин** обладает **высокой липотропной активностью** (стимулирует распад триацилглицеридов в жировом депо), снижает уровень Са в крови, **активирует метаболизм глюкозы и синтез жирных кислот, способствует биосинтезу альдостерона в надпочечниках, стимулирует сохранение хорошей памяти**. Концентрация липотропина в крови людей увеличивается при болезнях, связанных с повышенной продукцией адренокортикотропина, при почечной недостаточности и ряде психических заболеваний.
- **Меланоцитстимулирующие гормоны** – пептиды, которые стимулируют синтез и секрецию меланинов (меланогенез) клетками-меланоцитами кожи и волос, а также пигментного слоя сетчатки глаза.

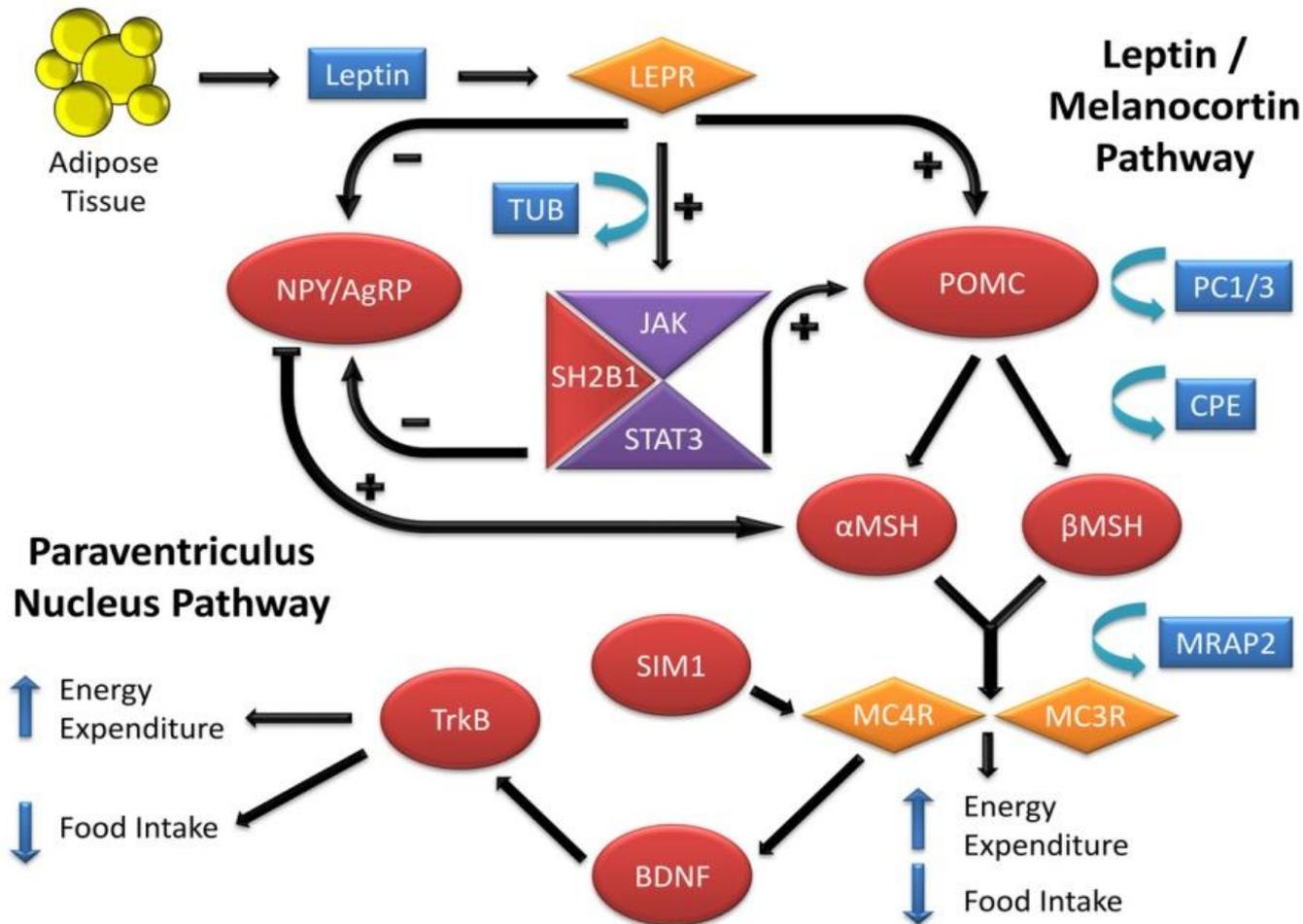
Меланокортины

- Меланоцитстимулирующие гормоны – пептиды, которые стимулируют синтез и секрецию меланинов (меланогенез) клетками-меланоцитами кожи и волос, а также пигментного слоя сетчатки глаза.
- Природные меланокортины включают аденокортикотропный гормон (АКТГ) и меланоцитстимулирующие гормоны (α -, β и γ -МСГ), пять рецепторов меланокортинов (MC1R - MC5R) и эндогенные антагонисты меланокортиновых рецепторов – **белок агути и AGRP** (белок, родственник агути). **Меланокортиновые рецепторы и их эндогенные агонисты и антагонисты образуют периферическую и центральную сигнальную систему, которая контролирует целый ряд важнейших физиологических процессов в организме.**
- Примерно у 1% индивидуумов с наследственными формами ожирения обнаруживается мутация Arg236Gly в гене проопиомеланокортина.

Физиологическая роль пептидов, полученных при протеолизе проопиомеланокортина

Первые данные, показывающие, что пептиды, полученные при протеолизе про-опиомеланокортина могут играть физиологическую роль в энергетическом гомеостазе были получены еще в 1976, когда было обнаружено, что адренотропный гормон (АСТН) и α -меланоцит-стимулирующий гормон (α -MSH) **увеличивают липолиз в изолированных адипоцитах**. Одновременно Панскеп впервые наблюдал, что АСТН снижает потребление пищи. В 1986 было показано, что инъекции АСТН 1–24 в латеральный желудочек вентромедиальной части гипоталамуса крыс существенно **снижают количество съеденной пищи**. В 1989 исследования связи между желтой окраской и тучным фенотипом линии доминантных грызунов агути показало наличие функциональной роли еще двух пептидов, α -меланоцит-стимулирующего гормона (α -MSH) и деацетил- α -MSH. Это привело к предположению, что снижение уровня ацетилирования α -MSH в гипофизе может быть связано с развитием определенной формы ожирения. Эти и последующие работы привели к созданию концепции **сигнальной системы лептин-меланокортин**.

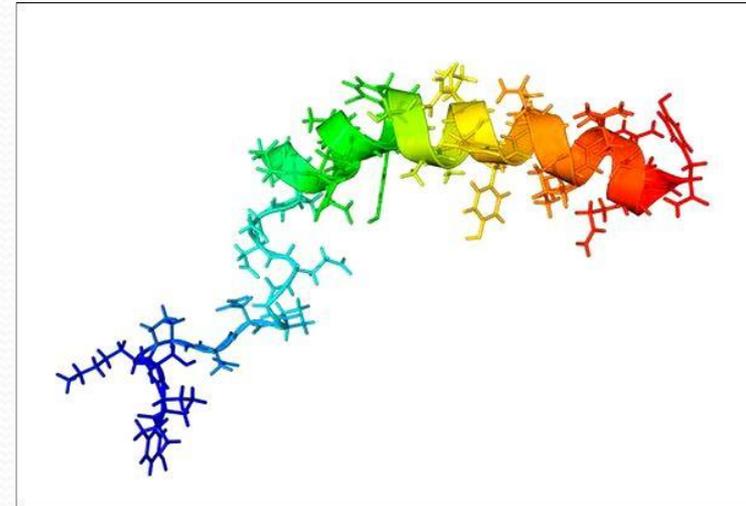
Сигнальная система лептин-меланокортин



Имеется множество доказательств, что в нескольких ключевых типах тканей, где экспрессируется ген *POMC* и освобождаются кодируемые им пептиды, *POMC* играет важную биологическую роль. Эти ткани включают гипофиз, дуговидные ядра гипоталамуса, ядра проводника вкусовой чувствительности (*tractus solitarius*) и кожу. Кроме того, ген *POMC* экспрессируется и в других тканях, включая семенники, яичники, плаценту, селезенку, легкие, печень, тимус, щитовидную железу, сердце, почки, лимфоциты, кишечник и надпочечники

Регуляция аппетита в ядрах гипоталамуса

- В дуговидных ядрах гипоталамуса потребление топлива контролируют два типа нейронов: **орексиногенные** стимулируют аппетит путем производства и освобождения **нейропептида Y (NPY)**, который действует на следующий нейрон, посылающий мозгу сигнал «**Есть!**». Концентрация NPY в крови повышается во время голодания, а также у мышей *od/od* и *db/db*. По-видимому, именно высокий уровень пептида NPY вызывает у этих мышей тучность, поскольку он стимулирует ненормальный аппетит.



Структура
нейропептида Y

Регуляция аппетита в ядрах гипоталамуса

- **Анорексигенные** (подавляющие аппетит) нейроны дуговидных ядер гипоталамуса производят **α -меланоцитстимулирующий гормон** (α -МСГ), который получается при процессинге предшественника: α -проопиомеланокортина (ОМК). Освобождение МСГ приводит к тому, что следующий нейрон посылает в мозг сигнал: «**Прекратить есть!**»

Потеря веса и его последствия

- Количество лептина, производимого жировой тканью, зависит от количества и размеров адипоцитов. Когда происходит снижение веса, то уменьшается количество жировой ткани, снижается уровень лептина в крови, и процессы, которые приводили к увеличению синтеза жиров, сменяются на процессы, приводящие к расходу жиров.

Рецепторы меланокортина и их роль в развитии ожирения

- Значительное влияние на развитие ожирения оказывают мутации в гене **рецептора 4 для меланокортина (MC4R)**. Рецептор принадлежит к семейству А родопсин-подобных рецепторов, содержит 332 аминокислоты. Он связан с функционированием трех типов G-белков: Gs, Gi/o и Gq. Их активация приводит к увеличению уровня цАМФ и к дальнейшему росту концентрации Ca^{2+} . В классическом варианте происходит **стимуляция Gs**. Рецептор находится в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и его активация приводит к чувству насыщения. При генетически модифицированном рецепторе чувство насыщения не возникает.

Рецепторы меланокортина и их роль в развитии ожирения

Когда с рецептором в нейронах гипоталамуса связан **агути-подобный белок** (антагонист меланокортиновых пептидов, аналог нейропептида NPY), насыщение устраняется и **включается центр голода**. Агуподобный белок 83-132 обладает способностью связываться с рецепторами меланокортина 3 и 4 и, таким образом, блокирует передачу сигнала α -МСГ, что и приводит к изменению энергетического баланса и активации аппетита.

Мутации рецептора меланокортина встречаются у 1-6% пациентов с ожирением.

Описано около **50 мутаций такого рецептора**, которые делятся на три типа: **нарушение активации рецептора после связывания лиганда, снижение экспрессии рецептора или его встраивания в мембрану и снижение конститутивной активности рецептора.**

Адипонектин и его эффекты

- **Адипонектин** (гормон голодания) – белок, состоящий из 224 аминокислот (30 кДа) и имеющий сложную четвертичную структуру (тримеры, гексамеры, мультимеры), секретируется только адипоцитами белой жировой ткани под действием инсулина.
- Уровень адипонектина в плазме крови обратно пропорционален массе жировой ткани и соотношению окружности талии к окружности бедер). Низкий уровень адипонектина характерен для ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.
- Он является **маркером возникновения устойчивости к инсулину и развития атеросклероза, кроме того, оказывает противовоспалительный эффект.**
- Адипонектин влияет на метаболизм глюкозы. Полагают, что адипонектин выполняет защитную функцию против **гипергликемии, инсулинорезистентности и атеросклероза**
- Адипонектин влияет на **метаболизм жирных кислот и углеводов в мышцах и печени.** Он увеличивает поглощение жирных кислот мышцами и печенью и скорость их бета-окисления. Одновременно адипонектин блокирует синтез жирных кислот и глюконеогенез в гепатоцитах. Он блокирует также секрецию воспалительных цитокинов.

Механизм действия адипонектина

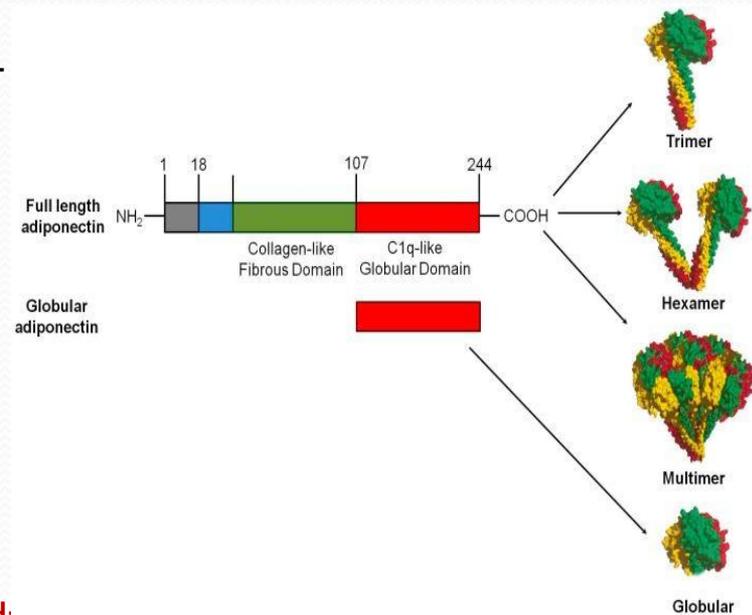
Эффекты адипонектина реализуются через два типа рецепторов (AdipoR1 и AdipoR2). Он оказывает прямое действие на печень, скелетные мышцы и гладкомышечные клетки. Его действие обеспечивается за счет увеличения уровня цАМФ и активации цАМФ-зависимой протеинкиназы.

- Одним из белков-мишеней цАМФ-зависимой протеинкиназы является **ацетил-КоА карбоксилаза**, которая обеспечивает производство **малонил-КоА**, первого интермедиата синтеза жирных кислот.

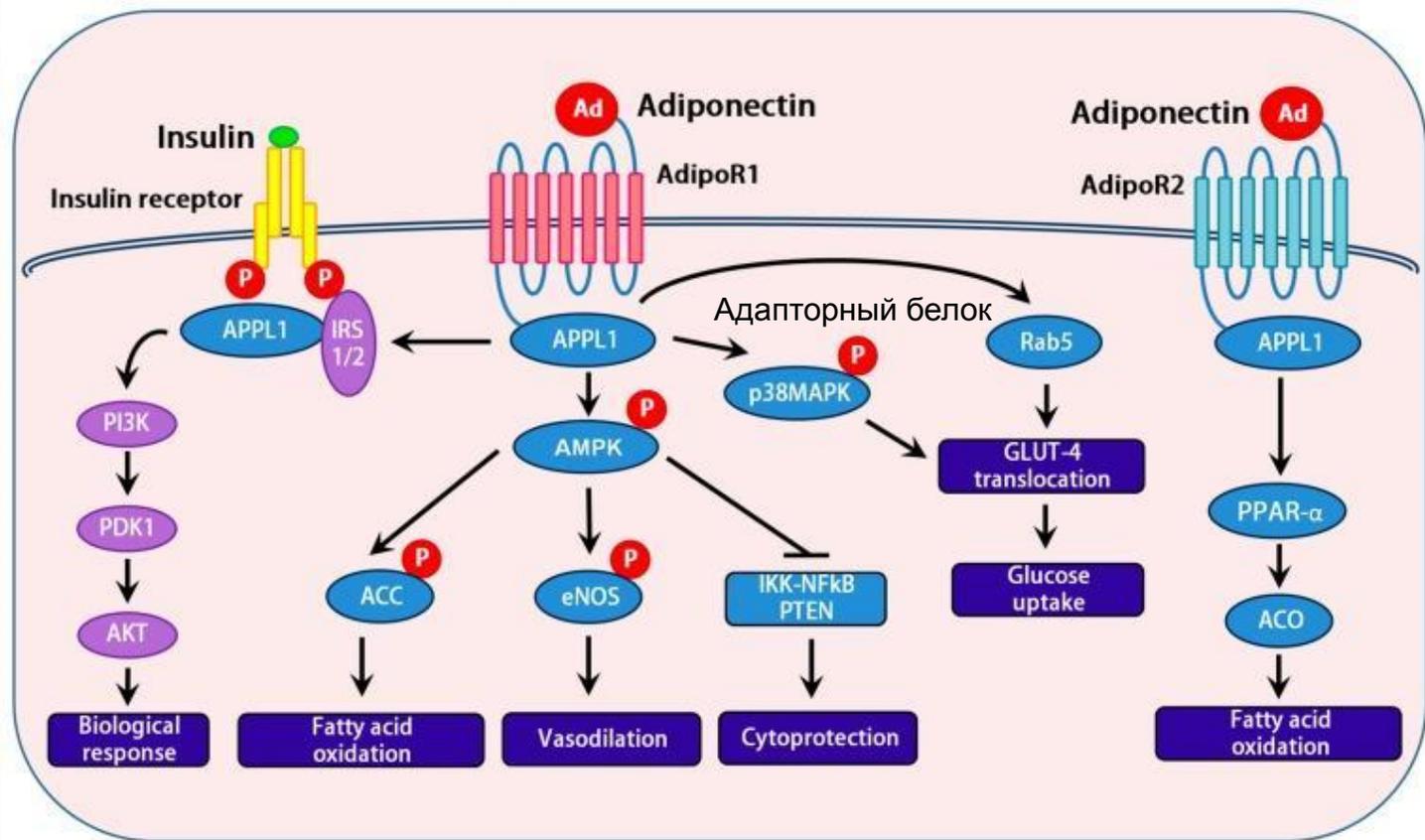
Малонил-КоА является также ингибитором карнитин-адипонектин-переносчика, который инициирует β -окисление за счет переноса жирных кислот в митохондрии.

- Мыши с **дефектным адипонектином менее чувствительны к инсулину**, они **плохо усваивают глюкозу**: потребление углеводов вызывает длительное повышение уровня глюкозы в крови. Эти дефекты характерны для людей с диабетом II типа. Это связано с тем, что **адипонектин модулирует чувствительность клеток к инсулину**.

- Адипонектин увеличивает экспрессию и активность PPAR- α , ключевого фактора регуляции транскрипции, он регулирует **ацетил-СоА оксидазу** и (АСО) и **синтез термогенина** (UCPs), облегчая окисление липидов и энергетические траты.



Сигнальная система, опосредующая эффекты адипонектина



Сигнальная система адипонектина, и его взаимодействие с инсулином. Инсулин и адипонектин взаимодействуют со своими рецепторами, которые включают сигнальные каскады. Метаболический эффект инсулина осуществляется в основном через путь PI3K/AKT, что приводит к **увеличению синтеза белка, липогенезу, поглощению глюкозы, синтезу гликогена, снижению липолиза и глюконеогенеза**. Адипонектин через (Adipo R1 и R2) активирует различные сигнальные пути, включая IRS1/2, AMPK и p38 MAPK. **Активация IRS1/2 – это основной механизм сенситизации эффекта инсулина адипонектином.**

Взаимосвязь между физиологическими эффектами адипонектина и лептина

лептин



подавляет секрецию инсулина, снижает чувствительность тканей к инсулину (исключая печень и мышцы), снижает чувство голода. Уровень его экспрессии при ожирении и сахарном диабете повышен. Высокий уровень лептина увеличивает вероятность тромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. Он обеспечивает выживание в условиях недостатка пищи.

адипонектин



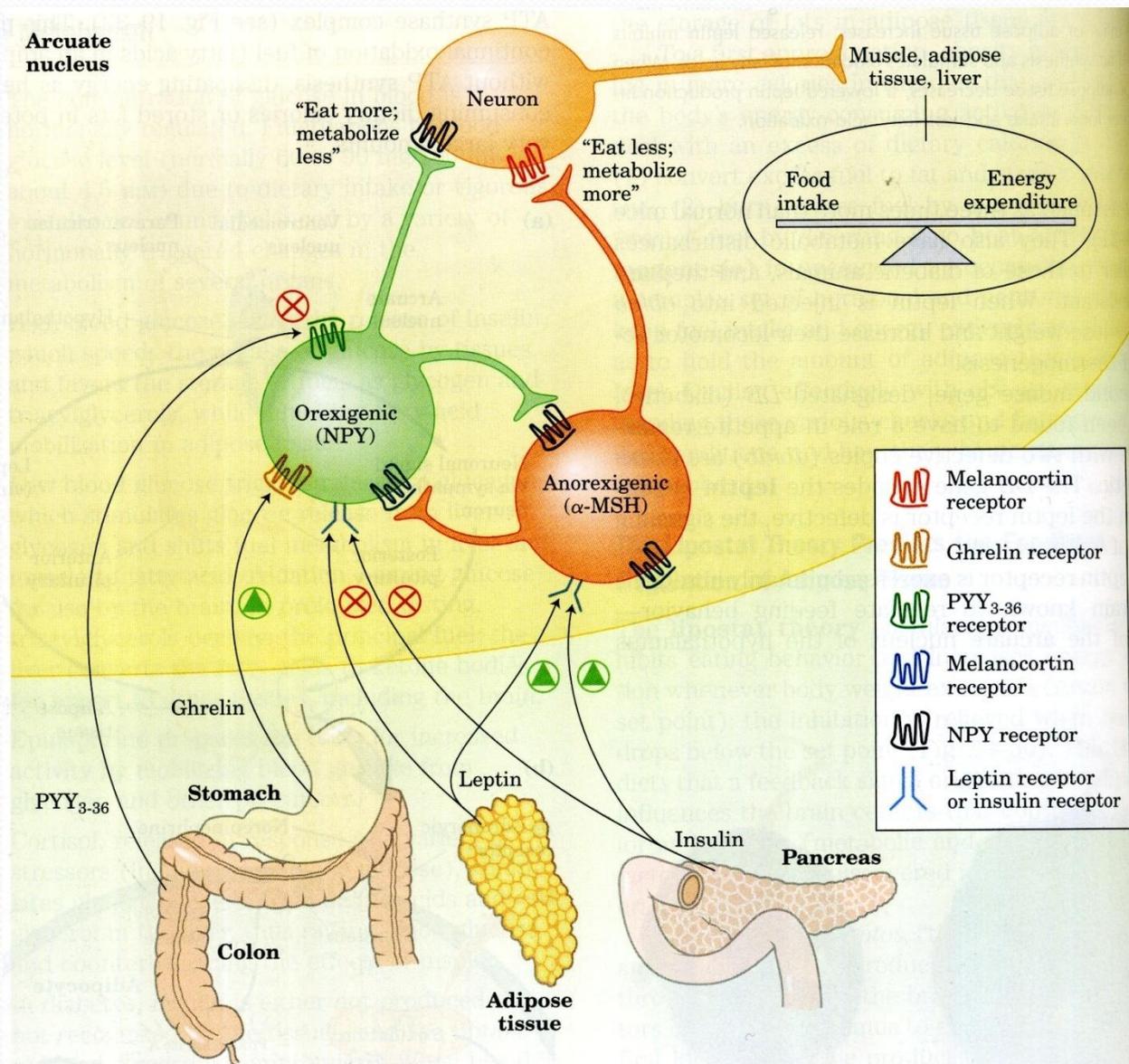
повышает чувствительность тканей к инсулину, ускоряет окисление жирных кислот и тормозит их синтез.

Уровень экспрессии при сахарном диабете и ожирении снижен, является антиатерогенным и противовоспалительным фактором.

Кратковременное пищевое поведение регулируется грелином и PYY3-36

- **Грелин** – пептидный гормон, состоящий из 28 аминокислот, производимый клетками слизистой желудка. Он стимулирует освобождение гормона роста. **Грелин является кратковременным активатором аппетита** (между приемами пищи). Рецепторы грелина находятся на **железах слизистой желудка и на нейронах гипоталамуса** (влияющих на аппетит).
- Концентрация грелина в крови увеличивается перед приемом пищи и падает сразу после ее приема. **Инъекция грелина обеспечивает чувство сильного голода.**
- **PYY3-36** – пептидный гормон (34 аминокислоты), секретруемый слизистой оболочкой тонкого кишечника в ответ на поступление пищи из желудка. Уровень PYY3-36 повышается после приема пищи. С кровью он доставляется к гипоталамусу, где ингибирует секрецию NPY и **снижает чувство голода.**

поведения



Регуляция аппетита под действием АроА IV

- Аполипопротеид AIV (аро- AIV), 46 кДа белок, синтезируется в кишечнике энтероцитами, его синтез стимулируется абсорбцией липидов. В 1992 Фуджимото и соавторы впервые показали, что **аро AIV является сигналом насыщения, возникающим в тонком кишечнике после употребления жирной пищи.** Аро AIV входит в состав хиломикронов и ЛПОНП, стабилизирует их структуру и участвует в транспорте липидов.
- Второе место синтеза аро AIV – дуговидные ядра гипоталамуса. Внутривенное введение ароAIV и его аппликация в гипоталамус подавляет аппетит. Стимуляция синтеза и секреция аро A-IV при абсорбции липидов – быстрый процесс, таким образом, он **наряду с PYY3-36 играет роль в кратковременной регуляции потребления пищи.**
- Однако увеличение концентрации лептина в крови дополнительно стимулирует синтез аро A-IV в ответ на поглощение богатой жирами пищи. Кроме того, есть доказательства, что сам пептид PYY 3-36 обеспечивает стимуляцию синтеза и секреции ароA-IV.
- Хроническое потребление большого количества липидов подавляет кишечную и гипоталамическую экспрессию аро A-IV.

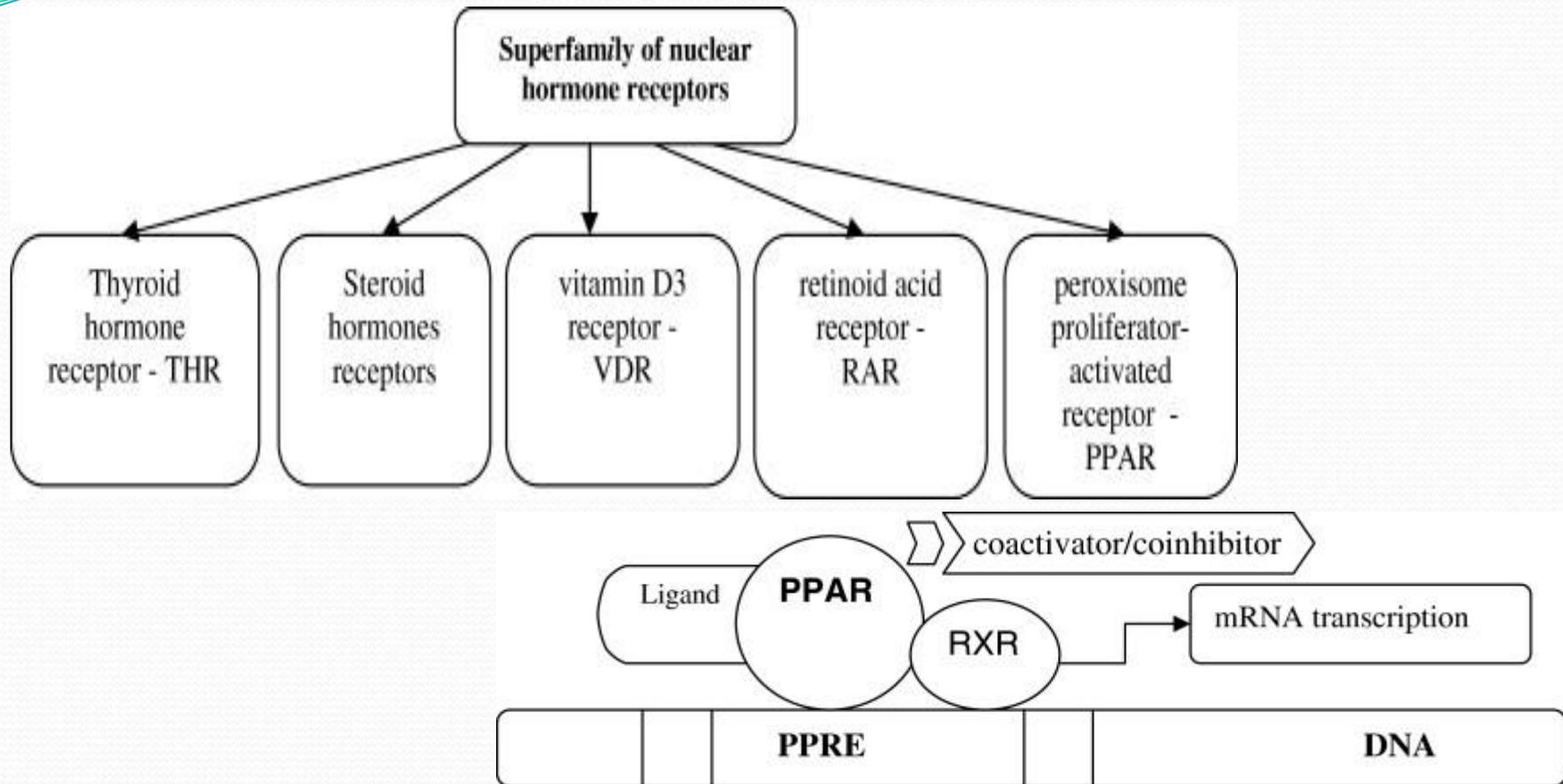
Белки семейства факторов транскрипции, активируемых пероксисомными пролифераторами

- Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) — группа ядерных **рецепторов**, функционирующих в качестве фактора регуляции транскрипции. PPARs играют существенную роль в регуляции клеточной дифференцировки, развития и обмена веществ у высших организмов, изменяют экспрессию генов, **влияя на метаболизм жиров и углеводов в ответ на изменение уровня липидов в пище**. Лигандами этих факторов транскрипции являются **жирные кислоты** и их производные.
- Фармакологическими лигандами этих рецепторов являются **фибраты (активаторы PPAR α)**, которые в настоящее время используются для лечения атеросклероза, и других нарушений углеводного и жирового обмена и **тиазолидиндионы (агонисты PPAR γ)**, применяемые для лечения диабета. В настоящее время создано новое поколение лекарственных агонистов – двойные агонисты PPAR α/γ (глитазары), которые обладают гиполипимическим, гипотензивным, антиатерогенным, противовоспалительным и антикоагулянтным эффектами. **Но ни один из этих препаратов не используется в клинике из-за серьезных побочных эффектов.**

Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPARs)

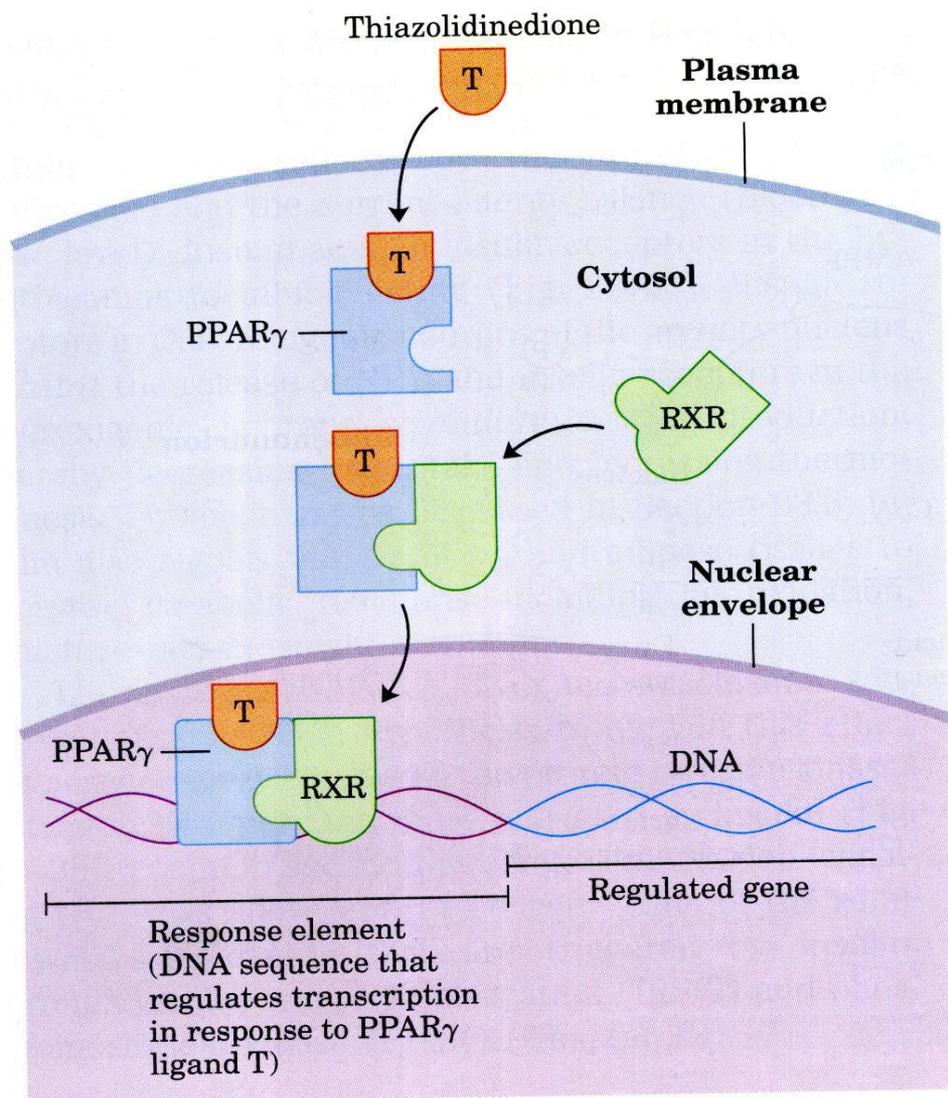
- PPARs представлены несколькими формами:
- α (альфа) — экспрессируется в печени, почках, сердце, мышцах, жировой ткани.
- β/δ (бета/дельта) — экспрессируется во многих тканях, преимущественно в печени, жировой ткани и коже.
- γ (гамма) — экспрессируется в трех формах, вследствие альтернативного сплайсинга:
 - $\gamma 1$ — во всех тканях, включая сердце, поджелудочную железу, селезенку, толстый кишечник .
 - $\gamma 2$ — большей частью экспрессируется в адипоцитах (состоит из 30 аминокислот).
 - $\gamma 3$ - синтезируется в макрофагах, толстом кишечнике, белой жировой ткани.
- PPARs действуют на ядро клетки путем образования гетеродимеров с другим ядерным рецептором RXR (**ретиноидный X рецептор**), который связывается с регуляторными областями ДНК.
- PPARs **включают гены**, необходимые для **бета-окисления жирных кислот и образования кетонных тел при голодании**, стимулируют экспрессию генов, кодирующих белки, обеспечивающие бета-окисление и диссипацию энергии за счет формирования несопряженного состояния митохондрий.

Семейство активируемых PPAR ядерных гормональных рецепторов и механизм действия



Механизм регуляции транскрипции с использованием PPARs. После взаимодействия с лигандом PPARs транслоцируется в ядро и образует гетеродимер с другим ядерным рецептором – ретиноидным X (RXR). Область ДНК в гене-мишени, где связывается PPAR, называется отвечающим элементом (response element, PPREs). Эта область PPREs присутствует в промоторах многих генов-мишеней, в частности, в **белке, связывающем жирные кислоты** (fatty acid-binding protein, aP2). В большинстве случаев связывание PARs активирует процесс синтеза РНК (экспрессию гена).

Механизм действия PPARs



У мышей с нефункционирующим рецептором лептина активированный PPAR-гамма **предотвращает** развитие тучности, стимулируя синтез белков, участвующих в расщеплении жирных кислот и термогенезе

Роль аполипопротеина ApoA-V в развитии ожирения

- ApoA-V усиливает активность липопротеидлипазы в липопротеидах, обогащенных триглицеридами (ЛПОНП и хиломикроны), не влияя на их продукцию в кишечнике или печени. Таким образом, apoA-V ускоряет гидролиз триацилглицеридов в ЛПОНП и в хиломикронах независимо от состава их апопротеинов.
- Мутации в гена Apo AV модулируют влияние жировой диеты на возникновение ожирения. У индивидуумов с аллелем 1131T, возрастает масса тела по мере потребления жиров. Однако этого не наблюдается у носителей минорной аллели 1131C .

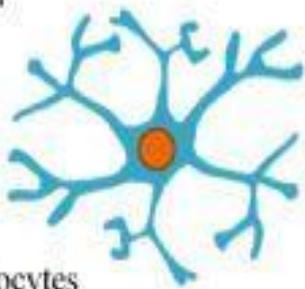
Функции аполипопротеина Apo-E

- Липопротеид ApoE входит в состав липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикронов. Избыток ApoE в плазме ингибирует липопротеидлипазу: существует **обратная корреляция между уровнем ApoE в плазме и уровнем в ней триглицеридов.**
- ApoE участвует в процессе поглощения хиломикронов, остатков ЛПОНП, а также содержащих apoE ЛПВП через рецептор для ЛПВП в мышцах, сердце и адипоцитах.
- ApoE облегчает формирование комплекса ЛПВП с липидным транспортером клеточных мембран A1 (ABCA1), **«откачивая» холестерин из обогащенных им макрофагов**, и с ферментом лецитин-холестерол ацилтрансферазой, превращающей холестерин в эфиры холестерина в липопротеидных комплексах.
- Кроме того **ApoE стимулирует обратный транспорт холестерина из периферических тканей в составе ЛПНП в печень для экскреции в виде желчных кислот.** Обнаружена строгая корреляция между различными изоформами apoE и развитием сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения.

Функции АроЕ и его изоформы

- Зрелые адипоциты секретируют ароЕ, более высокая экспрессия наблюдается в подкожном, а не в висцеральном жире. В адипоцитах АроЕ играет важную роль в **регуляции размера клеток, содержании в них триглицеридов, экспрессии специфичных для жировой ткани генов и в воспалении**. Адипоциты из мышей с нокаутом Арое ароЕ^{-/-} имеют меньший размер, меньший уровень экспрессии адипогенных генов и более низкое содержание триглицеридов и жирных кислот.
- **Подавление экспрессии ароЕ адипоцитами** при нормальном уровне ароЕ в крови приводит к **увеличению чувствительности к инсулину, снижению запасания липидов в мышцах и печени**.
- У человека он представлен тремя изоформами АРОЕ2, АРОЕ3 и АРОЕ4, которые отличаются аминокислотами в положениях 112 и 158, где у АРОЕ2 остатки цистеина (Cys), у АРОЕ3 цистеин и аргинин (Arg), у АРОЕ4 два остатка аргинина соответственно. Различные изоформы различаются по функциональным свойствам, некоторые из них связаны с развитием тучности

Brain



Astrocytes

- Reduced WAT oxidative phosphorylation
- Reduced WAT Thermogenesis
- Obesity
- No atheroprotection

APOE3

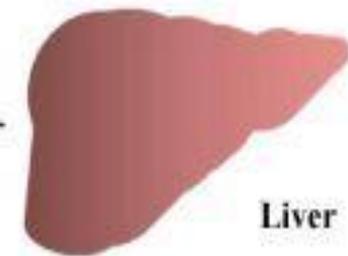
Blood-brain barrier



Periphery

APOE3

(APOE4mut1)



Liver

1. Normal APOE3 levels

- Atheroprotection
- Normal plasma lipids
- WAT Thermogenesis

2. Elevated APOE3 levels

- Atherosclerosis
- Hypertriglyceridemia
- Hypercholesterolemia

3. Therapeutic APOE4mut1

- Atheroprotection
- Normal plasma lipids
- WAT Thermogenesis

Другие причины тучности

- **Гипотирозидизм** – состояние при котором щитовидная железа производит недостаточно тиреоидных гормонов.
- **Синдром Кушинга** – гормональное расстройство, вызванное повышенным производством **кортизола**. Симптомы могут варьировать, но для большинства пациентов характерно ожирение.
- **Поликистоз яичников** – состояние, характеризующееся высоким уровнем андрогенов и появлением кист на яичниках.
- **Отсутствие сна** также вносит вклад в состояние ожирения. Люди, имеющие проблемы со сном могут увеличивать вес, поскольку во время сна изменяется уровень инсулина в крови.
- Определенные лекарства, такие как **стероиды**, некоторые **антидепрессанты** и некоторые лекарства для лечения психических заболеваний также могут вызвать прибавку в весе. Эти лекарства могут замедлять скорость сжигания топлива, стимулировать аппетит или обеспечивать задержку воды в организме.

Липин

- Белок **липин** обеспечивает потерю жира, в то время как его избыток облегчает накопление жира. Липин представляет собой **фосфатазу фосфатидной кислоты (PAP)**, которая необходима для образования триглицеридов. **Мутации по гену липина позволяют не накапливать жир даже при большом потреблении пищи.**
-

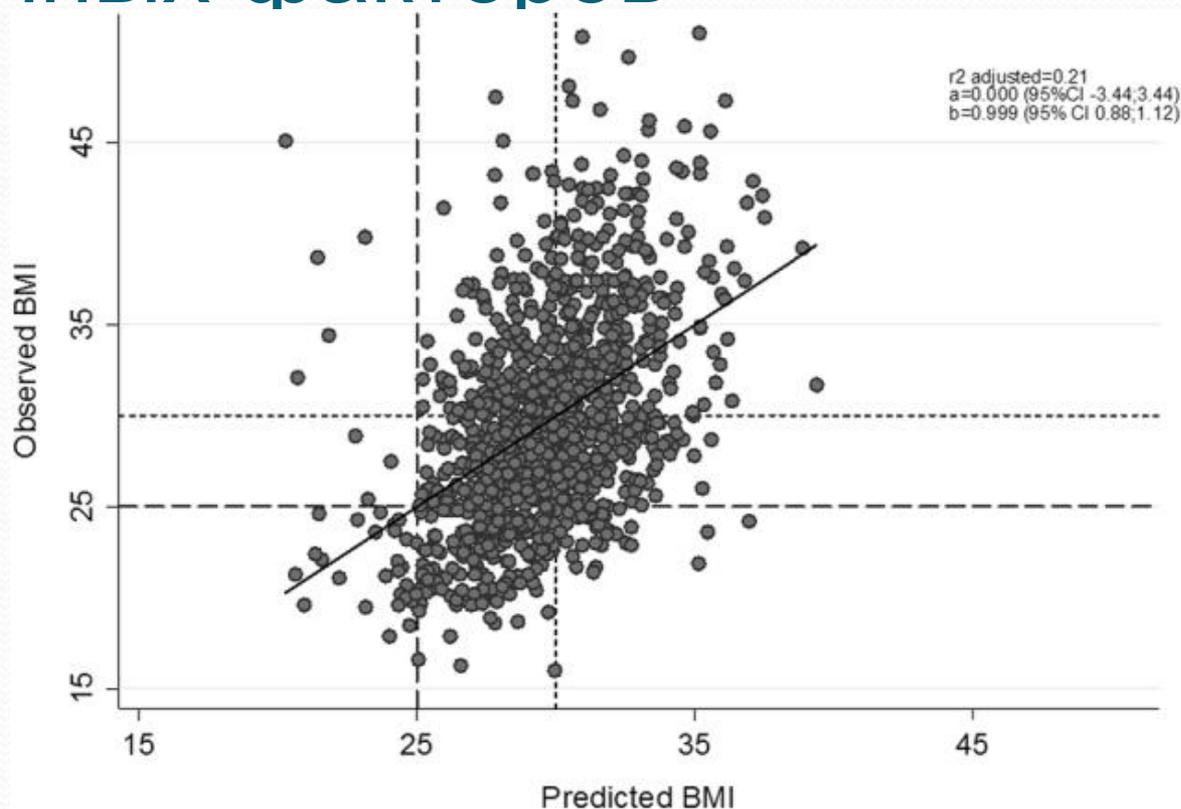
Роль мутаций в известных генах, регулирующих пищевое поведение и катаболизм

- За последние 20 лет исследования генетики человека и мышей выявили различные пути в мозге, играющие ключевую роль в контроле потребления пищи.
- Сигнальный путь лептин-меланокортин обеспечивает регуляцию потребления пищи, причем разрушение какого-либо из компонентов этого пути приводит к возникновению тяжелых случаев ожирения как у мышей, так и у человека.
- В настоящее время у животных обнаружено по меньшей мере **40 генов**, влияющих на появление ожирения. Многие из них могут быть вовлечены в формирование ожирения и у человека.
- Однако эти и другие **моногенетические синдромы тяжелых случаев ожирения являются крайне редкими**. Основные варианты ожирения – это так называемое «общее ожирение», причины которого, к сожалению, пока не до конца понятны.

Единичные генетические мутации и их сочетания, связанные с ожирением

- Изучение наследственности показывает, что **генетические факторы могут составлять 30–90%** в индивидуальной вариабельности веса тела
Curr Obes Rep. 2015;4(1):73-91.
- Однако **значительное количество единичных, нуклеотидных замен (single-nucleotide polymorphisms, SNP), идентифицированных путем полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), а также исследования генов кандидатов способны объяснить лишь случаев 2–4% тучности. Даже вместе с полиморфизмами они позволяют предсказать крайне небольшую вероятность заболеваний. В одном из последних исследований GWAS, относящихся к ожирению, идентифицировано 97 полногеномных значимых локусов, ассоциированных с ожирением, наличие которых составляет лишь 2,7% вариаций ИМТ.**
- Поскольку не все даже генетически предрасположенные индивидуумы становятся тучными (и наоборот), можно полагать, что **существует значительная вариабельность в ответе на условия, предрасполагающие к ожирению.**
- Таким образом ожирение – это полигенное заболевание, для возникновения которого необходимо **наличие сложных взаимодействий между генами и факторами окружающей среды**, именно эти взаимодействия и обеспечивает появление тучных фенотипов. Наиболее трудным и очень интересным является вопрос: **почему некоторые люди едят больше, чем другие?**

Предсказание массы тела на основе различных факторов



Корреляция между наблюдаемым и предсказанными ИМТ (1050 субъектов, белые жители Испании, 798 женщин. 252 мужчины, средний возраст $50,0 \pm 12,8$, индекс массы тела $29,6 \pm 5,9$. Нормальный вес 232 (22,1), с избыточным весом 377 (35,9), тучные 441 (42,0%). Проанализированы следующие гены: *FTO*, *MC4R* (рецептор меланокортина), *MTHFR*, *PPARA*, *PPARG* (рецептора активаторов пролифераторов пероксисом α и γ), аполипопротеины *APOA5*, *APOE*, *LIPCP*, *LIN1*, *NOS3* (No-синтаза), *GSKR*, *LPL*, *CELSR2*, *CETP*, *LIPG*, *POMC* (проопиомеланокортин).

Вывод: возраст, физическая активность, потребление энергии и полиморфизм генов **FTO**, **APOE**, **PPARG** и **PPARA** являются достоверными предсказателями индекса массы тела.

● Goni L, García-Granero M, Milagro FI, Cuervo M, Martínez JA. Phenotype and genotype predictors of BMI variability among European adults. *Nutr Diabetes*. 2018; 8(1):27.

Ген *FTO*, ассоциированный с массой и ожирением

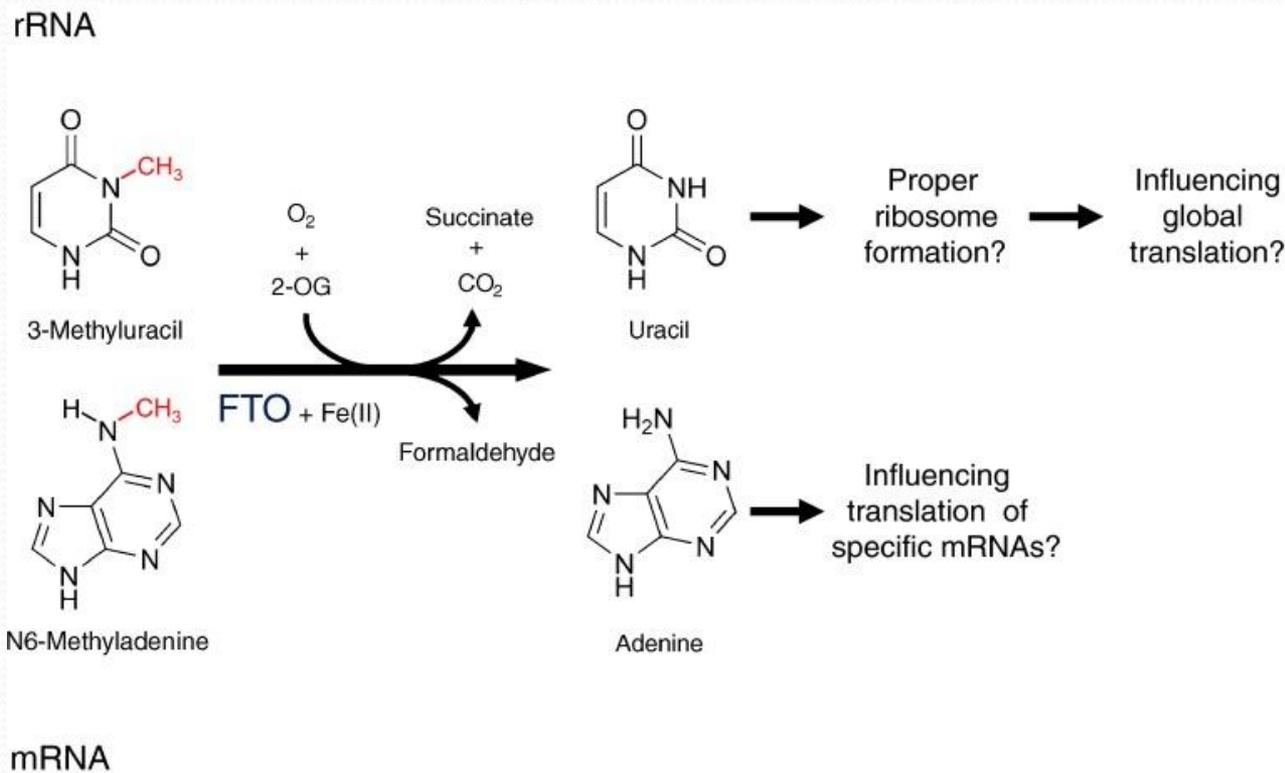
В 2007 Фрейлинг (Frayling) и соавторы при проведении GWAS исследований с целью идентификации генов, ассоциированных с диабетом 2 типа, обнаружили множественные замены нуклеотидов (SNPs) в гене *FTO*, которые были ассоциированы с диабетом. Однако после потери веса пациентами ассоциация между этими *FTO* SNPs и диабетом исчезала. Поскольку увеличенная масса тела является фактором риска для диабета второго типа, предположили, что эти **мутации в гене *FTO* ассоциированы с ожирением**. Позднее ассоциация между **повышенной массой тела и *FTO* SNPs** была подтверждена для **многих популяций и возрастных групп**.

Мыши с увеличенной экспрессией *FTO* характеризуются неумемным аппетитом независимо от того, какая используется диета: обычная, обогащенная жирами или обогащенная углеводами.

У людей аллели «риска» этих замен также ассоциированы с большим потреблением пищи и **повышенным чувством голода/пониженным чувством насыщения**, но не с измененным уровнем потребления энергии в покое или с низкой физической активностью. Недавние исследования показали, что связь аллелей повышенного риска ожирения в *FTO* может быть ослаблена у ~27% людей, которые физически более активны.

Белок, кодируемый FTO, деметилирует метилированные остатки ДНК и РНК

Белок, который кодируется геном FTO, принадлежит к семейству ферментов Fe(II) 2-оксоглутарат (2-OG)-зависимых диоксигеназ, в значительной степени он похож на фермент, обеспечивающий репарацию ДНК у *Escherichia coli* и его гомолог у млекопитающих. In vitro, FTO катализирует зависимое от Fe(II)- и 2-OG деметилирование 3-метилтимина (3meT) и 3-метилурацила (3meU) в одноцепочечных ДНК и РНК. Вторым субстратом FTO является N⁶-метиладенозин ДНК и РНК, но он имеет значительно меньшее сродство к ферменту.



Экспрессия FTO и синтез белка

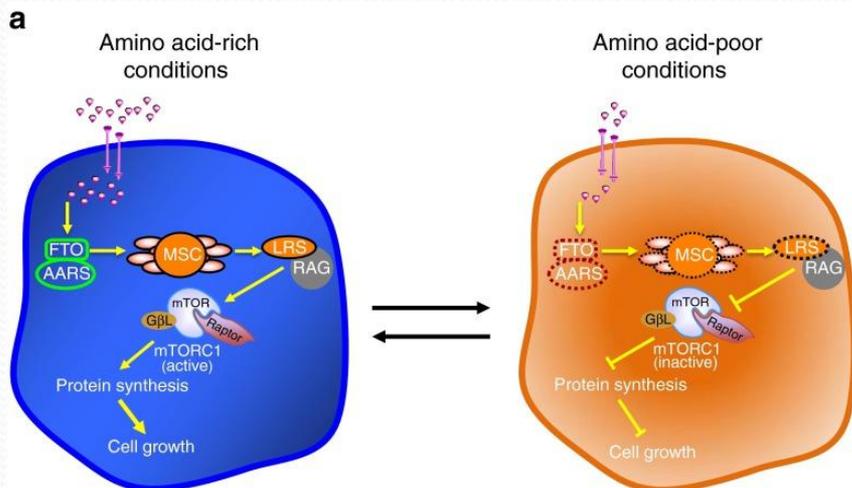
У грызунов ген FTO экспрессируется в ядрах гипоталамуса, связанных с регуляцией гомеостаза. При повышенной экспрессии FTO в дуговидном ядре гипоталамуса крыс потребление пищи снижается, а уменьшение экспрессии FTO увеличивает потребление пищи. FTO может изменять метаболизм энергии, влияя на количество потребляемой пищи. В дуговидном ядре экспрессия FTO регулируется как функция потребления пищи, она снижается через 48 часов голодания и увеличивается через 10 недель на диете с высоким уровнем жиров, то есть **влияет на гомеостаз непосредственно за счет потребления пищи, влияя на аппетит**. Как он это делает?

Аминоацил-тРНК-синтетазы, обеспечивающие прикрепление соответствующей аминокислоты к транспортной РНК (тРНК), работают в мультимерном комплексе, содержащем по меньшей мере 9 различных аминоацил-тРНК синтетаз (MSC). Поддержание структуры этого комплекса крайне важно для синтеза белка: его разрушение приводит к снижению активности аминоацил-тРНК-синтетаз и подавлению синтеза белка. **Мыши с нокаутом *Fto*−/− демонстрируют более низкую скорость роста и синтеза белка по сравнению с мышами дикого типа, поскольку у них изменяется структура MSC**. Таким образом белок, кодируемый FTO, обеспечивает деметилирование РНК и участвует в регуляции синтеза белка путем за счет

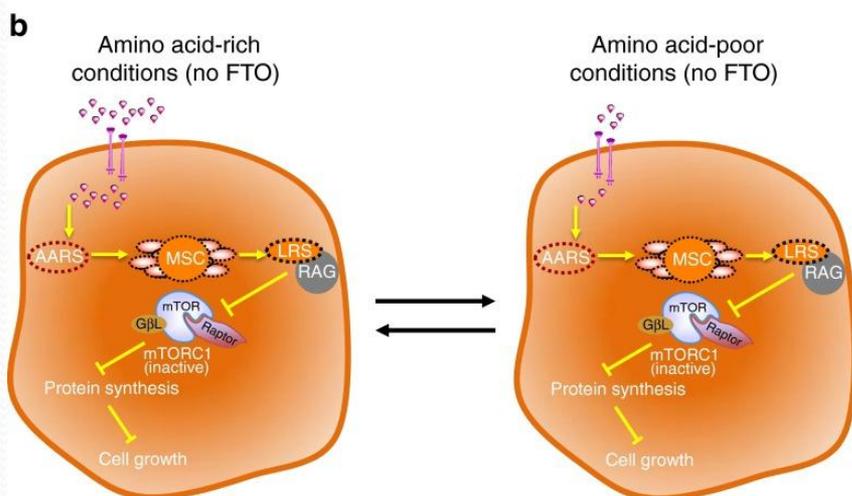
Уровень экспрессии FTO регулируется доступностью незаменимых аминокислот: FTO – сенсор незаменимых аминокислот?

- Уровень экспрессии FTO резко снижается при удалении доступных для синтеза белка аминокислот. Восстановление уровня экспрессии *Fto* mRNA возвращается к норме при восстановлении уровня доступных аминокислот. Оказалось, что **отрицательная обратная связь существует только по отношению к незаменимым аминокислотам.**
- Регуляция FTO аминокислотами **необходима для физиологического ответа на флуктуации в уровне аминокислот**, поскольку экспрессия экзогенного *FTO* делает их нечувствительными к устранению доступных для синтеза белка аминокислот.
- По-видимому, роль FTO в регуляции поглощения пищи связана с его функцией сенсора аминокислот.
- Принимая во внимание, что носители мутантного гена *FTO* имеют вес на 1,5 кг больше/мутантный аллель (у гомозигот на 3 кг больше), предполагается, что **эти аллели влияют на центры аппетита, которые, в свою очередь, влияют на нашу сенсорику** и, таким образом, на уровень аминокислот. По-видимому, носители нормальных аллелей обладают более тонким типом пищевого вкуса: при тестировании еды они не потребляют много калорий, а демонстрируют предпочтения определенным видам пищи.
- **Около 50% населения земного шара являются носителями аллелей риска в гене FTO!** Таким образом их вес может существенно зависеть от экспрессии этого гена.

Регуляция ожирения в норме и при мутациях FTO



Нормальный ген: аппетит возникает в отсутствие незаменимых аминокислот



Мутантный ген: аппетит возникает независимо от присутствия незаменимых аминокислот

Анорексия

Анорексия — полный или частичный отказ от приёма пищи под влиянием **психопатологических расстройств**. Appetit у больных анорексией присутствует.

- **Нервная анорекия (anorexia nervosa)** — полный отказ от еды или резкое ограничение приёма пищи в целях похудения под влиянием сверхценных или бредовых идей соответствующего содержания. Чаще встречается у девушек. При анорекии наблюдается патологическое желание потери веса, сопровождающееся сильным страхом ожирения.
- **Причины:** биологические (генетическая предрасположенность), психологические, а также социальные (окружающая среда: ожидания, подражание). Около 90 % больных анорексией — девушки в возрасте 12-24 года. В остальные 10 % входят женщины более зрелого возраста и мужчины.
- Без лечения летальность больных нервной анорексией составляет 5 - 10 %.



Анализ факторов, вызывающих анорексию

- *Биологические факторы* — избыточная масса тела и дисфункции нейромедиаторов, регулирующих пищевое поведение и депрессивные состояния, таких как серотонин, дофамин, норадреналин.
- *Семейные факторы* — больше шансов возникновения расстройства пищевого поведения у тех, кто имеет родственников или близких, страдающих нервной анорексией, нервной булимией или ожирением. При наличии члена семьи или родственника, страдающего депрессией, злоупотреблением алкоголем или наркотиками или зависимостью от них, также повышается риск возникновения расстройства

Генетические факторы

- *Генетические факторы.* Анализ сцепления генов в пределах генома не обнаружил локусы для широкой диагностической категории нервной анорексии, однако анализ родословных как минимум одной пары родственников с ограничительным типом нервной анорексии определил сцепление с хромосомой 1p34 .
- Исследования по изучению связей сфокусированы на изучении генов, имеющих отношение к специфическим нейрохимическим факторам пищевого поведения. Одним из таких кандидатов является HTR2A-ген **серотонинового рецептора 5-HT2A**. **Ген мозгового нейротрофического фактора (BDNF)** также задействован как ген восприимчивости к нервной анорексии. Этот **белок участвует в регулировании пищевого поведения на уровне гипоталамуса, в том числе и в регулировании уровня серотонина**, снижение которого вызывает депрессию.

Метаболический синдром

- Комплекс патологий, которые увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Синонимы: Синдром Ривена, Синдром резистентности к инсулину, Метаболический синдром X.
- В 1988 г. профессор G. Reaven на его Бантинговской лекции, на основании собственных наблюдений и обобщения исследований других авторов, выдвинул гипотезу, в соответствии с которой **резистентность к инсулину, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), атерогенная дислипидемия и ишемическая болезнь сердца (ИБС)** служат проявлением патологического состояния, которое он предложил назвать «синдромом X». В 1989 г. D. Kaplan ввел термин «смертельный квартет»: сочетание **сахарного диабета, ожирения, АГ и ИБС**.

Метаболический синдром

Согласно H. Arnesen (1992) под МС понимает сочетание по крайней мере двух из пяти следующих изменений:

- резистентность к инсулину со сниженной толерантностью к углеводам и гиперинсулинемией;
- дислиппротеидемия с гипертриглицеридемией и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности;
- склонность к тромбообразованию и повышение в плазме крови уровня ингибитора активатора плазминогена;
- артериальная гипертензия при повышенной активности симпатической нервной системы;
- общее ожирение с повышенной секрецией свободных жирных кислот в портальную вену.

Метаболический синдром и микробиом

- В настоящее время апробируется новый клинический подход, направленный на лечение метаболического синдрома, основанный на персонализированной медицине (то есть, на основе индивидуального подхода к пациенту). Он включает интегрированное представление о действии клинических, генетических и индивидуальных факторов у пациентов, имеющих сходные симптомы (то есть, лечат не симптомы, а пациента).
- Одним из важных факторов, влияющих на развитие метаболического синдрома, является микробиом, то есть совокупность всех микроорганизмов человека. Состав микробиома, функция, динамика роста, метаболический профиль и неблагоприятные эффекты на иммунную систему хозяина и его метаболизм могут существенно влиять на развитие метаболического синдрома (Shapiro H, Suez J, Elinav E. J Diabetes. 2016)