

Патогенетические аспекты ожирения

И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова

Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова

Ожирением называется избыточное отложение жира в организме. Ожирение может быть самостоятельным заболеванием либо синдромом, развивающимся при различных заболеваниях (в последнем случае избыток веса может быть устранен после излечения или компенсации основного заболевания).

Для обеспечения энергетического равновесия потребление энергии должно быть равно ее затратам. У человека индивидуальный расход энергии зависит от 3 факторов. *Первый*: основной обмен, пропорциональный массе тела (без жира) и поверхности тела, соответствующий затратам энергии на поддержание основных физиологических функций в стандартных условиях (обследуемый должен быть в состоянии покоя, бодрствовать, находиться в тепле, измерения должны производиться не менее чем через 12 ч после последнего приема пищи). *Второй* фактор: термогенный эффект (специфическое динамическое действие пищи), составляющий примерно 5–10% общей затраты энергии (у лиц с высокой физической активностью — до 15%) и связанный с дополнительным расходом энергии на пищеварение и со стимуляцией метаболизма благодаря притоку нового субстрата. *Третий* фактор: физическая активность, обуславливающая наибольший и значительно варьирующий расход энергии (диапазон колебаний энергозатрат между состоянием покоя и максимальной физической активностью у спортсменов может достигать 10-кратной величины). К числу наиболее явных причин ожирения относится прежде всего избыточная калорийность пищи. Второй бесспорной причиной может являться снижение энергозатрат, в том числе недостаточная физическая активность.

Простой математический расчет показывает, что достаточно приема одного «лишнего», т. е. не перекрывающегося энергозатратами, бутерброда с сыром или стакана молока в день, чтобы масса тела увеличилась при прежней физической активности на 10 кг за 10 лет. Тем не менее большинство людей сохраняет нормальную массу тела, имея безупречно работающий центр голода и насыщения, поддерживающий баланс между потреблением и расходом энергии: он включает быстрое окисление жира в ответ на его повышенное по-

требление, тем самым не допуская его депонирования. В последние годы активно обсуждается роль непосредственно жировой ткани в генезе ожирения и связанных с ним осложнений.

Жировая ткань представляет собой скопление жировых клеток, встречающееся во многих органах. Выделяют белую и бурую (коричневую) жировую ткань; последняя получила свое название из-за высокого содержания в клетках цитохрома и других окислительных пигментов. Если белая жировая ткань широко распространена в организме человека, то бурая встречается в основном у детей и некоторых животных. У животных, обладающих бурым жиром, повышенный расход энергии при низкой температуре обеспечивается теплопродукцией за счет дрожания и других механизмов. При температуре среды, превышающей температуру тела, избыточная энергия тратится на охлаждение организма.

Отложения жировой ткани у человека бывают подкожные и висцеральные. Белая жировая ткань располагается под кожей, особенно в нижней части брюшной стенки, на ягодицах и бедрах, а также интраабдоминально (в сальнике, брыжейке и ретроперитонеальной области). Сальниковый и брыжеечный жир образуют интраперитонеальную, или порталную, жировую ткань.

Жировая ткань делится прослойками рыхлой волокнистой ткани на дольки разных размеров и формы. Между жировыми клетками во всех направлениях ориентированы тонкие коллагеновые волокна. Кровеносные и лимфатические капилляры, располагаясь в прослойках рыхлой волокнистой соединительной ткани между жировыми клетками, тесно охватывают петлями группы жировых клеток. Размеры адипоцитов и их количество у каждого человека существенно варьируют, как и количество жировой ткани в подкожном жировом слое и в висцеральных пространствах. При ожирении происходит преимущественно гипертрофия жировых клеток. Тем не менее, при тяжелых формах заболевания дополнительно может происходить и увеличение количества адипоцитов.

Клетки стромы жировой ткани представляют собой клетки — предшественники адипоцитов, содержащие обычно крайне небольшие включения жира. Эти

клетки могут быстро трансформироваться в зрелые адипоциты под воздействием ряда факторов (таких гормонов, как глюкокортикоиды, инсулин, трийодтиронин и др.) Исследования на животных позволили предположить, что существует «критическая жировая масса», которая является триггером для образования новых адипоцитов.

Жировая ткань — важнейшее энергетическое депо организма, а способность запасать энергию в виде жира является одной из основных жизненно важных ее функций, особенно при ограничении поступления энергии. За счет накопления энергии в жировой ткани человек с нормальной массой тела может голодать в течение 2 месяцев. В жировой ткани происходят процессы обмена жирных кислот, углеводов и образования жира из углеводов. Поскольку при распаде жира высвобождается большое количество воды, то жировая ткань является также своеобразным депо воды в организме.

Жировая ткань играет важную роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена (начальные этапы образования витамина D) и метаболизме половых стероидов (ароматаза жировых клеток способствует превращению надпочечниковых андрогенов в эстрогены).

Наряду с мышцами и печенью жировая ткань является инсулинзависимой. Инсулин в жировой ткани подавляет активность гормончувствительной липазы, в результате чего уменьшается высвобождение свободных жирных кислот и глицерина и снижается их уровень в плазме крови. Инсулин усиливает липогенез, биосинтез ацилглицеролов и окисление глюкозы по пентозофосфатному пути.

Такие гормоны, как адреналин, норадреналин, глюкагон, адренокортикотропный гормон (АКТГ), меланцитостимулирующий гормон, гормон роста и вазопрессин, ускоряют высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани и повышают их концентрацию в плазме крови, увеличивая скорость липолиза триглицеридов. Большинство указанных гормонов являются активаторами гормончувствительной липазы. Тиреоидные гормоны и глюкокортикоиды не оказывают прямого действия на липолиз, но обладают перmissive влиянием в отношении эффектов других гормонов.

Бурая жировая ткань, по мнению ряда исследователей, является одним из основных источников термогенеза, в первую очередь, у новорожденных. У здоровых людей минимальные количества бурой жировой ткани, по-видимому, осуществляют термогенез, индуцированный приемом пищи. Сопровождающийся дополнительным расходом энергии термогенез активизируется при употреблении излишка пищи, предотвращая чрезмерное отложение жировой ткани. Избыток углеводов или смешанной пищи приводит к повышению уровня свободного T_3 и уменьшению содержания в плазме реверсивного T_3 (rT_3). Клетки бурой жировой ткани эффективно окисляют глюкозу и жирные кислоты. В митохондриях этих клеток окисление и фосфорилирование не являются сопряженными процессами. Таким образом, при окислении выделяется много тепла и лишь незначительная часть энер-

гии запасается в виде АТФ. На внутренней мембране митохондрий адипоцитов бурой жировой ткани располагаются белки — термогенины, разобщающие окислительное фосфорилирование (UCPs — Uncoupling proteins). UCP-1 локализуется исключительно в бурой жировой ткани, UCP-2 — в бурой и белой жировой ткани, а также в ряде других тканей человека, UCP-3 — в скелетных мышцах. Катехоламины и агонисты β_3 -адренорецепторов повышают транскрипцию гена UCP-1, что приводит к увеличению энергозатрат. Полиморфизм гена UCP-1 обнаруживают гораздо чаще у больных с ожирением, чем в контрольных группах. У людей, страдающих ожирением, бурая жировая ткань может вообще отсутствовать. Постатементарный термогенез у тучных достоверно ниже, чем у лиц с нормальной массой тела, что частично может быть обусловлено нарушением активности симпатической нервной системы, а также нарушением чувствительности β -адренорецепторов к катехоламинам.

Как стало известно, жировая ткань представляет собой не просто одну из разновидностей соединительной ткани, но и является источником синтеза ряда факторов, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием, что позволило в полной мере считать жировую ткань еще одним эндокринным органом.

Белая жировая ткань является основным местом синтеза лептина — гормона пептидной природы, открытого в 1994 г. как продукт об-гена, не функционирующего у ожирелых мышей. Лептин является высокомолекулярным белком с массой 16 кДа, состоящим из 167 аминокислотных остатков. Он циркулирует в плазме в связанном с белком-носителем виде (макроглобулин α_2 -М). Рецепторы лептина обнаружены во многих органах, в том числе в головном мозге, сердце, легких, почках, печени, поджелудочной железе, селезенке, тимусе, простате, яичниках, тонкой и толстой кишке. Выделяют 2 изоформы рецепторов лептина: длинный рецептор (Rb), локализующийся в головном мозге, и короткий (Ra) во всех других органах. Рецептор Rb локализуется в центре насыщения — вентромедиальном ядре гипоталамуса, а также в дугообразном, дорсомедиальном и паравентрикулярном ядрах. Связывание лептина с рецептором Rb вызывает фосфорилирование цитоплазматической тирозинкиназы JAK 2 (Janus kinase), которая, в свою очередь, фосфорилирует белки — переносчики сигнала и активаторы транскрипции STAT 3 (Signal transducer and activator of transcription). Лептин, интегрированный в систему обратной связи с гипоталамическими нейропептидами, в первую очередь с нейропептидом Y, является важным фактором, участвующим в системе регуляции энергетического баланса. Проникнув в гипоталамус, лептин через лимбическую долю и ствол мозга снижает потребность в пище.

Необходимо отметить, что гипоталамус является важнейшим регулятором пищевого поведения (рис.1).

В эксперименте у животных разрушение вентромедиальных ядер гипоталамуса сопровождается увеличением потребления пищи и увеличением массы тела; после стимуляции вентромедиальных ядер аппетит сни-

жается. Напротив, при стимуляции латеральных ядер аппетит усиливается, а при их деструкции — ослабляется. При достаточном доступе энергии вентромедиальные ядра подавляют активность латеральных отделов, в период голодания функциональная активность латеральной области является лидирующей. Открытие лептина послужило подтверждением правомерности «липостатической» теории Кеннеди, в соответствии с которой между депо жира в организме и центральной нервной системой существует сигнальная взаимосвязь, благодаря которой количество жиров, мобилизуемых за сутки, пропорционально общим запасам жира в организме.

Теоретически, чем больше лептина, тем меньше потребление пищи. Наиболее простая гипотеза патогенеза ожирения, предложенная после открытия данного гормона, предполагала, что у тучных существует либо абсолютный дефицит лептина, либо аномалии его продукции, а также аномалии структуры непосредственно гормона или его рецепторов. Первые эксперименты были обнадеживающими: довольно быстро были выведены экспериментальные животные с наследственной предрасположенностью к ожирению, последовали описания больных с аномалиями в структуре генов, кодирующих образование лептина либо рецепторов к нему. Были обнаружены соответствующие мутации у нескольких человек, у которых с раннего детства развилось тяжелейшее ожирение, и у нескольких человек с дефицитом лептина. Тем не менее у подавляющего числа больных ожирением не было выявлено аномалий гена лептина и его рецепторов. Введение лептина больным с его дефицитом привело к снижению веса только у нескольких человек, включенных в исследование. Установлено, что в большинстве случаев при ожирении уровень лептина повышен.

На сегодняшний день по аналогии с инсулинорезистентностью сформулировано понятие лептинорезистентности, которая нередко сочетается с инсулинорезистентностью. При этом существует несколько гипотез относительно причин потери чувствительности к лептину. Согласно одной из гипотез, у людей с резистентностью к лептину последний плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. По другой гипотезе, поскольку лептин циркулирует в связанном с транспортным белком виде, снижение чувствительности к нему объясняют аномалиями в структуре связывающего белка. Кроме того, возможной причиной может являться аномалия гипоталамических рецепторов. Во время голодания и при активной физической нагрузке уровень лептина снижается.

Необходимо все же отметить, что открытие лептина заставило изменить взгляд на ожирение. Если адипоцит — это клетка, продуцирующая гормон, влияющий на гипоталамические центры голода, насыщения, регуляции гонадотропной функции, если адипоцит — клетка, в которой андрогены ароматизируются в эстрогены, то жировая ткань — это гормонально-активный орган и, следовательно, зона интересов эндокринолога. Поэтому эндокринолог должен относиться к лечению больных ожирением так же, как относится к лечению всех первичноэндокринных больных.

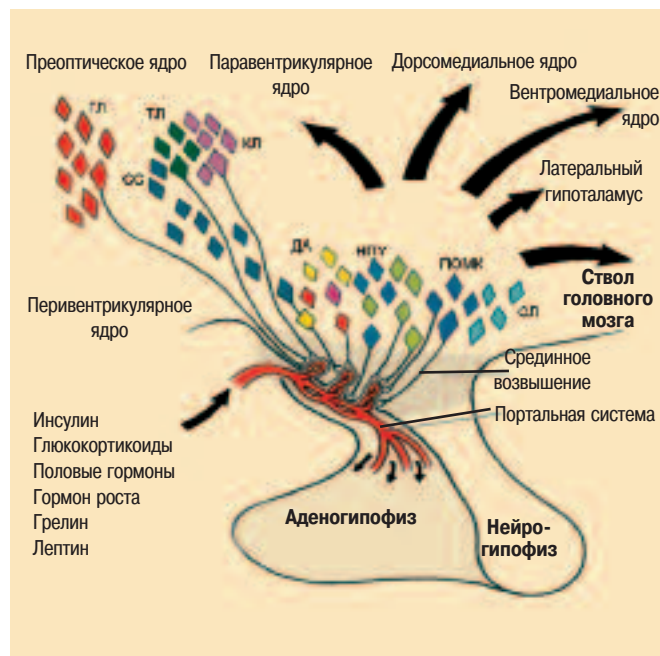


Рис. 1. Основные структуры гипоталамуса и гормоны, регулирующие пищевое поведение.

ГЛ — гонадолиберин, СС — соматостатин, ТЛ — тиролиберин, КЛ — кортиколиберин, ДА — дофамин, НПУ — нейропептид Y, ПОМК — проопиомеланокортин, СЛ — соматолиберин.

Жировая ткань является источником синтеза белка α -фактора некроза опухоли (α -ФНО). В последние годы во многих независимых исследованиях четко установлено повышение уровня α -ФНО при ожирении и синдроме инсулинорезистентности. Уровень экспрессии этого цитокина характеризуется четкой положительной корреляцией со степенью ожирения (ИМТ), индексом ОТ/ОБ и степенью гиперинсулинемии, а также отрицательной корреляцией с активностью липопротеинлипазы в жировой ткани. При ожирении α -ФНО играет ведущую роль в повышении экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и нарушении функции адипоцитов бурого жира. Механизм воздействия α -ФНО на инсулинорезистентность заключается в снижении активности тирозинкиназы рецептора инсулина, усилении фосфорилирования серина в субстрате инсулинового рецептора-1 (СИР-1), что сопровождается ослаблением проведения инсулинового сигнала. Установлено, что α -ФНО подавляет экспрессию гена, ответственного за синтез ГЛЮТ-4. По экспериментальным данным, у мышей с алиментарным ожирением, не имеющих функциональных копий гена α -ФНО (α -ФНО^{-/-}), остается сохранной высокая чувствительность к инсулину в отличие от животных α -ФНО^{+/+}. При выраженном, генетически обусловленном ожирении у мышей ob/ob α -ФНО^{-/-} чувствительность к инсулину остается существенно выше, чем у мышей ob/ob α -ФНО^{+/+} [4].

Еще одним цитокином, продуцируемым жировой тканью, является интерлейкин-6, содержание которого увеличивается пропорционально массе жира. Интерлейкин-6 является аутокринным и паракринным регулятором функции адипоцитов, помимо этого, он оказывает воздействие и на другие органы. Как и α -ФНО, интерлейкин-6 снижает экспрессию липопротеино-

вой липазы, что может иметь важное значение для локальной регуляции поступления свободных жирных кислот (СЖК) в жировую ткань. Под влиянием интерлейкина-6 отмечается увеличение продукции триглицеридов печенью.

Установлено, что жировой тканью синтезируется и секретируется ангиотензин, который превращается в ангиотензин II под влиянием местно продуцируемого ренина и ангиотензинпревращающего фермента. Влияние ренин-ангиотензиновой системы на жировую ткань изучено недостаточно, однако в эксперименте доказано, что ангиотензин II может быть вовлечен в процессы роста адипоцитов путем промоции дифференциации клеток-предшественников в зрелые адипоциты. Этот процесс может усиливаться под воздействием простагличина — важнейшего метаболита арахидоновой кислоты. На адипоцитах обнаружено наличие рецепторов к ангиотензину II, под влиянием которого происходит увеличение содержания триглицеридов, повышение скорости транскрипции синтеза жирных кислот и лептина. Пероральное введение крысам лазортана — антагониста рецепторов к ангиотензину II — сопровождается уменьшением количества жировой ткани и размеров адипоцитов.

Адипоциты человека секретируют 3 белка, участвующих в альтернативном пути активации комплемента: С₃, фактор В и фактор D (адипсин), относящийся к группе серинпротеаз. Под воздействием адипсина активируется деление жировых клеток. Секреция адипсина у тучных пациентов низкая, что является одной из причин уменьшения пролиферации адипоцитов.

Известно, что соматотропный гормон (СТГ) обладает множественными воздействиями на жировую ткань. В частности, под влиянием СТГ усиливается синтез и секреция инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1) не только печенью, но и адипоцитами. В свою очередь, ИПФР-1 действует, вероятно, как физиологический регулятор пролиферации клеток — предшественников адипоцитов. Гормон роста препятствует формированию висцерального ожирения.

Нарушения системы фибринолиза являются характерным компонентом метаболического синдрома. Фибринолитическая активность регулируется балансом между активаторами и ингибиторами плазминогена. Повышение содержания в плазме крови ингибитора активатора плазминогена-1 приводит к снижению фибринолиза и сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний у тучных больных. Основным источником ИАП-1 являются гепатоциты и эндотелиальные клетки, тем не менее определенный вклад в его продукцию вносят тромбоциты и клетки гладкой мускулатуры. Адипоциты человека также способны самостоятельно продуцировать ИАП-1. При ожирении установлена повышенная экспрессия ИАП-1 гена [3].

В последние годы накапливается все больше данных о том, что чувствительность белой жировой ткани к разнообразным воздействиям и ее способность продуцировать те или иные биологически активные вещества зависит от локализации жира. Формируется концепция различных компартментов жировой ткани как

различных органов. Так, даже подкожный жир по существу делится скарпиевой фасцией на 2 различных жировых органа; во многом индивидуальна роль жира орбит.

Увеличение массы тела может быть обусловлено нарушением синтеза или продукции биологически активных субстратов, участвующих в регуляции пищевого поведения. Важнейшие моноамины и пептиды, обеспечивающие баланс между чувством голода и насыщения, приведены ниже.

Моноамины и пептиды, воздействующие на регуляцию аппетита

Орексигенные эффекты

Норадреналин
(α_2 -рецепторы)
Нейропептид Y
 β -эндорфин
Соматолиберин

Галанин
Грелин
Соматостатин

Анорексигенные эффекты

Норадреналин (α_1 -, β_2 -рецепторы)
Серотонин
Холецистокинин
Меланоцитостимулирующий гормон
Кортиколиберин
Лептин
Энтеростатин
Глюкагон
Тиролиберин
Вазопрессин
Бомбезин

Одним из факторов, принимающих активное участие в регуляции аппетита, является гормон пептидной природы грелин, включающий 28 аминокислотных остатков. Грелин, секретируемый клетками желудка, поначалу был идентифицирован лишь как мощный стимулятор продукции гормона роста. Усиление секреции СТГ осуществляется как с помощью прямого воздействия на клетки аденогипофиза, так и через стимуляцию нейронов, продуцирующих соматолиберин. К настоящему времени установлено, что грелин сигнализирует о голодании, тем самым способствуя увеличению приема пищи и, соответственно, массы тела, т. е. является орексигенным гормоном. Реципрокные взаимоотношения лептина и грелина проявляются на уровне нейронов гипоталамуса, имеющих специфические рецепторы к каждому из этих пептидов. Исследования с разрушением либо стимуляцией аркуатных ядер гипоталамуса показали, что одна группа нейронов, содержащих нейропептид Y (НПУ) и так называемый *agouti*-родственный пептид, усиливает аппетит, в то время как другая группа, содержащая проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулирующий транскрипт, снижает аппетит. Являясь мощным стимулятором аппетита, нейропептид Y, продуцируемый аркуатными ядрами гипоталамуса, взаимодействует с периферической нервной системой (преимущественно с парасимпатическими отделами). В эксперименте введение животным НПУ в ликвор желудочков головного мозга сопровождается увеличением потребления продуктов питания и увели-

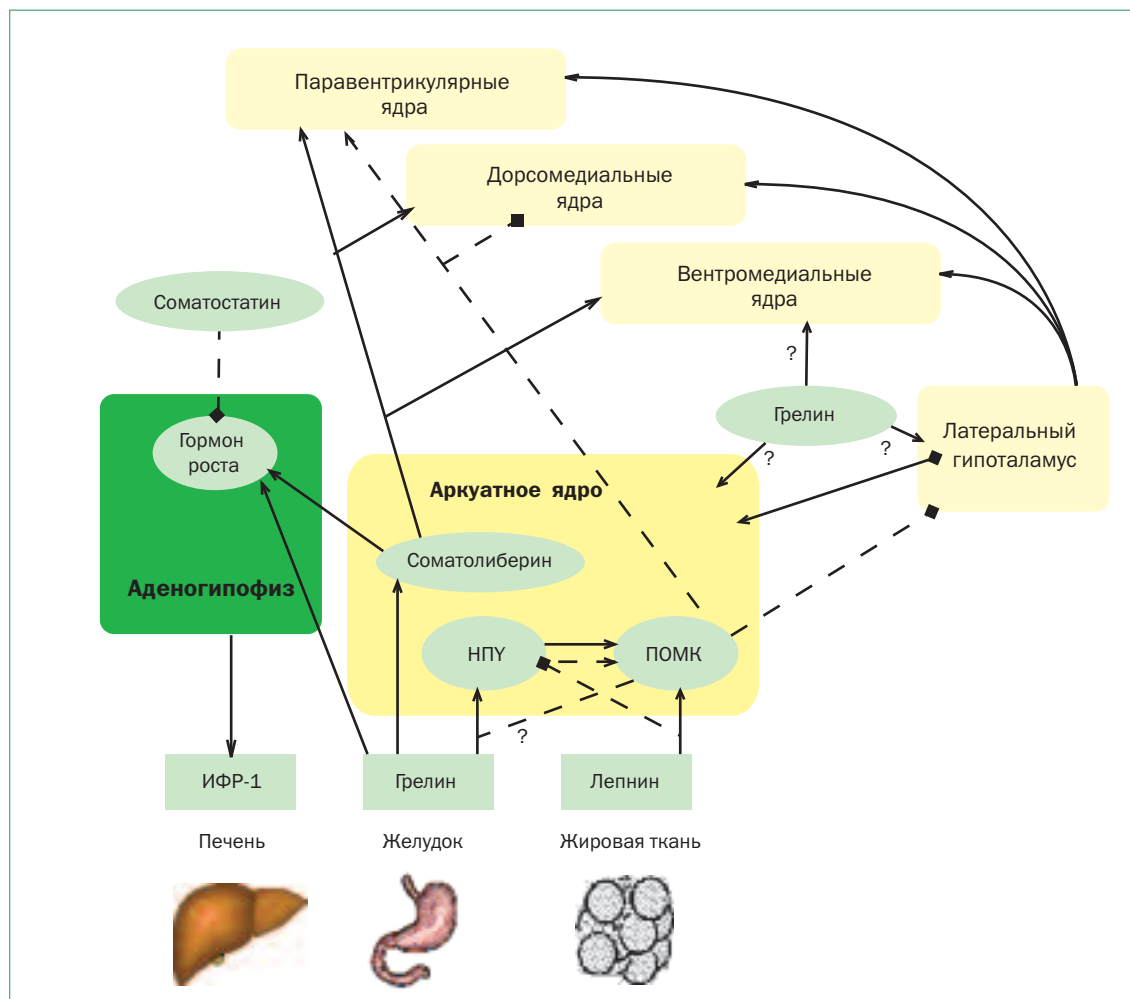


Рис. 2. Роль грелина и лептина в регуляции пищевого поведения.

(прямые линии – стимуляция, пунктирные – подавление, ? – предположительные связи).

Altman J. Neuroendocrinology. -2002. - Vol. 76.-P.131-136.

чением массы тела. Содержание инсулина и кортизола в плазме крови, степень утилизации глюкозы жировой тканью и активность липопротеиновой липазы у таких животных существенно выше, чем в контроле, в то же время утилизация глюкозы мышцами в основной группе ухудшается. Возрастная продукция инсулина под воздействием НПУ является вагус-индуцированным, а повышение концентрации кортизола — следствием увеличения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Гиперсекреция обоих гормонов приводит к усилению экспрессии *ob*-гена. Лептин подавляет активность нейропептид-Y-содержащих нейронов и стимулирует ПОМК-содержащие нейроны, в то время как грелин обладает противоположными эффектами. Продукция грелина у человека резко возрастает перед приемом пищи, снижается после еды, максимальный пик отмечается в ночное время. Введение грелина экспериментальным животным сопровождается не только повышением аппетита, но и увеличением продолжительности приема пищи. Грелин оказывает местное влияние на моторику желудка и двенадцатиперстной кишки. Установлено, что источником синтеза грелина, помимо желудка, является также гипоталамус [2]. Регуляция аппетита с участием леп-

тина и грелина схематически представлена на рис. 2. Наличие семейной предрасположенности к ожирению не вызывает сомнений. Вероятность развития избыточной массы тела при наличии ожирения у родителей составляет 70-80%, в то время как в целом в популяции эти показатели составляют не более 30%, а при дефиците массы у родителей до 14%. Часто обсуждается вопрос о доминирующем значении семейного стереотипа питания, однако исследования с раздельно живущими однояйцевыми близнецами подтверждают роль наследственных факторов. К настоящему времени открыто множество (более 20) генов — кандидатов в гены ожирения: гены, кодирующие образование β_3 - и β_2 -адренорецепторов (первые влияют на жировой обмен в бурой жировой ткани, вторые — в белой жировой и мышечной ткани), ген липопротеинлипазы, *fat*-ген (ген карбоксипептидазы E), гены *tub*, *agouti*, *beason*-ген, ген рецептора 4 типа меланоцитостимулирующего гормона и т. д. Изучается роль мутаций так называемого *PPAR γ* (активируемый пролифератором пероксисом рецептор- γ), идентифицированного в жировой ткани рецептора, связанного с обменом глюкозы и жира. Существует как минимум три изоформы продукта гена

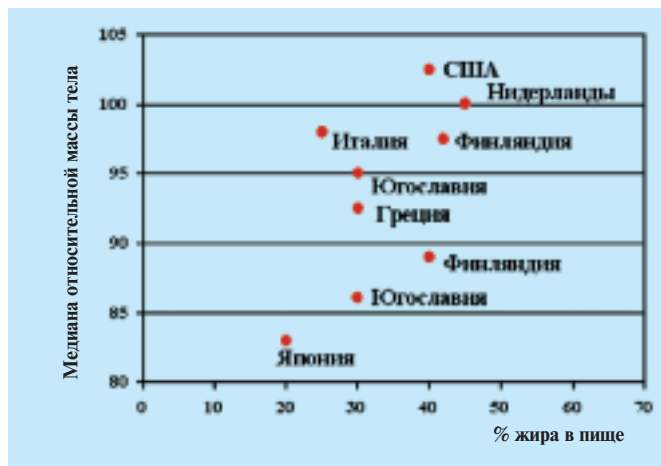


Рис. 3. Зависимость между процентным содержанием жира в пище и медианой относительной массы тела в разных странах.

Thompson D., Wolf A. // *Obes. Res.* -1998-V.6. Suppl.1 -P.2-7.

PPAR γ , при этом PPAR γ_1 экспрессируется в организме практически повсеместно, PPAR γ_2 — в жировой ткани, PPAR γ_1 — в адипоцитах, макрофагах и эпителии толстого кишечника. PPAR γ относится к транскрипционным факторам и играет важнейшую роль в процессе дифференциации адипоцитов. Кроме того, установлено, что PPAR γ участвует в экспрессии гена, отвечающего за синтез белка, транспортирующего жирные кислоты, ингибирует экспрессию *ob*-гена и α -ФНО, регулирует экспрессию белков, разобщающих окислительное фосфорилирование [1].

Известно достаточно много моногенных синдромов, закономерно включающих наряду с типичными признаками ожирение. При этом в зависимости от типа наследования родственники могут нести в себе ген соответствующего типа ожирения. Так, среди родителей детей с синдромом Барде-Бидля 25% отцов имеют ген BBS (Барде-Бидля синдрома ген), проявляющийся у гетерозигот только ожирением. В развитии предрасположенности к ожирению допускается участие врожденных аномалий в структуре транспортных белков для гормонов. В частности, у тучных детей повышено содержание белка, связывающего гормон роста.

Несмотря на успехи современной генетики, очевиден вывод, что у подавляющего большинства людей нет моногенного наследования ожирения. Причины избыточной массы тела кроются прежде всего в особенностях стиля жизни и пищевого поведения (преимущественно избыточная калорийность пищи с преобладанием в рационе жиров при нарушенном суточном ритме питания), а также в недостаточной по отношению к потребляемой пище ежедневной физической активности. Извращенный характер питания, особенно отход от традиционной для каждого народа кухни, режим «быстрой еды» неизбежно приводят к угрожающему распространению ожирения. В связи с агрессивной вестернизацией питания заслуживает внимания новый термин «кока-коланизация». Яркой демонстрацией тесной связи между частотой ожирения

и уровнем экономики являются результаты эпидемиологических исследований, проводившихся среди выходцев с африканского континента: 85-я центиль ИМТ в Нигерии равна 26, в Камеруне — 30,5, на Ямайке — 31, в Барбадосе — 32, в США — 35,5 [6].

Пищевые пристрастия и рационы тучных людей, выявляемые с помощью специального анкетирования, обычно включают продукты с большим содержанием жиров.

По данным многочисленных исследований, проведенных на основе мета-анализа, определена статистически достоверная зависимость между количеством жиров, употребляемых с пищей, и одним или более антропометрическими критериями ожирения (рис.3). В одной из крупнейших работ, проведенной немецкими учеными, изучались показатели ИМТ в зависимости от доли жиров и углеводов в суточном калораже (исследование включало более 20 000 мужчин и женщин). Было установлено, что при средней доле жиров до 46% от дневного рациона показатель ИМТ составлял 29,1; а при доле жиров до 40% — 27,4. В то же время по мере увеличения углеводов в рационе показатели ИМТ снижались.

В основе развития ожирения при избыточном потреблении жиров лежит множество факторов.

Прежде всего известно, что жиры являются наиболее энергоемким продуктом (при сгорании 1 г жира выделяется 9 ккал, а при утилизации 1 г белка и 1 г углеводов — по 4 ккал).

Помимо этого, чувство насыщения во многом зависит от степени растяжения желудка. При употреблении чрезмерного количества жиров их большая энергоемкость приводит к перееданию, поскольку продукты, богатые жирами, меньше растягивают желудок, а также усиливают моторику желудка (скорость опорожнения увеличивается). Установлено, что человек более склонен потреблять постоянное весовое и объемное количество пищи, чем придерживаться определенного суточного калоража.

На депонирование жиров требуется меньше энергии, чем на накопление углеводов. Пища, богатая жирами, вызывает менее активный посталиментарный термогенез, чем высокоуглеводистые продукты. Еда с высоким содержанием жиров вкуснее обезжиренной, так как вкус пищи во многом обусловлен жирорастворимыми ароматическими молекулами. Исследования показали, что и животные, и люди предпочитают запахи, ассоциированные с более высокой калорийностью. Наконец, в отличие от богатой клетчаткой пищи, продукты, насыщенные жирами, не требуют долгого пережевывания, что также приводит к перееданию. Установлено, что возможности накопления углеводов в виде гликогена строго ограничены (до 70 г в печени и до 120 г в мышцах), в то время как депо жира может достигать десятков килограммов.

В эволюционном плане развития человечества такие возможности запасаания жира в организме раньше имели крайне важное значение. Существует достаточно убедительная теория «экономного», или «бережливого» генотипа (Thrifty genotype), согласно которой у

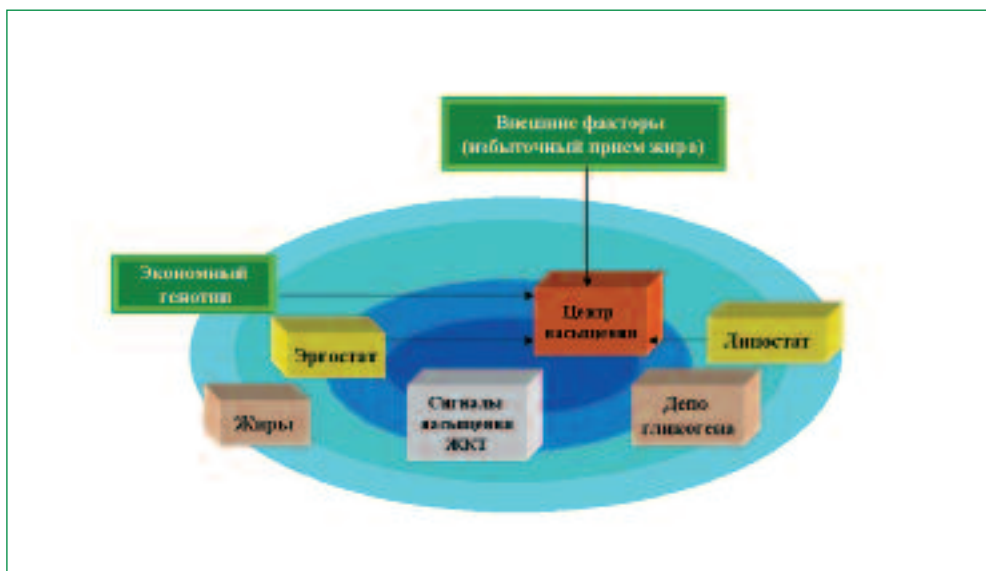


Рис. 4. Механизмы, обеспечивающие регуляцию потребления энергии и энергозатрат.
(F. Rohner-Jeanrenaud, B. Jeanrenaud // Topical Endocrinol. – 1997; 6: 7-10)

наиболее приспособленных к выживанию представителей первобытно-общинных обществ («охотники-собиратели»), вынужденных полагаться на циклическую доступность пищевых ресурсов по принципу «пир либо голод», постепенно развился «экономный генотип». Термин «экономный генотип» применяется для обозначения гена или комплекса генов, обеспечивающих уменьшение утилизации энергии при избыточном поступлении в организм питательных веществ, и, наоборот, поддержание уровня энергообмена при недостатке питания или голоде. При естественном селекционном отборе это привело к избирательному преимуществу людей с «экономным генотипом» во времена существенных вариаций доступа пищи (ранние периоды истории человечества). Как следствие, с изменением образа жизни в современном обществе (постоянное и обильное питание, гиподинамия) у многих популяций в настоящее время отмечается высокая степень предрасположенности к ожирению, СД2 и ССЗ [5].

Нельзя не учитывать, что у ряда пациентов развитие избыточной массы тела может быть обусловлено не столько чрезмерным калоражем либо злоупотреблением жирной пищей, сколько нарушением окисления жира.

Необходимо также принимать во внимание социальную роль приема пищи, гедонистические подходы к еде, а также традиционный для многих народов момент воспитания — поощрение детей сладостями за хорошее поведение.

Поскольку пищевое поведение тесно связано с психической жизнью человека, предполагается, что нарушения в этой сфере могут быть связаны с патологией обмена серотонина и рецепции эндорфинов. В результате чрезмерное употребление углеводистых продуктов становится своеобразным допингом. В этом отношении ожирение имеет сходство с такими болезнями, как алкоголизм и наркомания. В трудных жизненных ситуациях многие люди используют для успокоения такую бесспорно приятную процедуру, как прием пищи (гиперфагическая реакция на стресс).

Необходимо признать, что к настоящему времени точные механизмы, принимающие участие в координации потребления энергии, изучены недостаточно.

На рис. 4 представлены механизмы регуляции пищевого поведения. Каждая из орбит представляет собой определенный уровень взаимодействия между центральной нервной системой и другими структурами, участвующими в регуляции пищевого поведения. Простейшая модель представлена гипоталамусом и сигналами, поступающими из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Более сложная система включает в себя нервные пути, ответственные за обеспечение липостата и в целом за поддержание баланса энергии («эргостат»). Комплексная модель интегрирует внешние и внутренние составляющие, в том числе генетические факторы. Каждый уровень является важнейшим аспектом для проведения научных исследований, в том числе разработок соответствующих фармацевтических препаратов.

Литература

1. Балаболкин М. И., Клебанова Г. М. Патогенетическая терапия сахарного диабета типа 2. // Клиническая эндокринология. – 2000; 11: 1-6.
2. Altman J. Weight in the balance. // Neuroendocrinology. – 2002; 76: 131-6.
3. Haunter H. Human adipocytes – state of the art. In: Progress in obesity research. 8th International congress on obesity. B. Guy-Grand, G. Ailhaud, eds. London: John Libbey 1999; 47-53.
4. Hotamasligil G. S. Molecular mechanism of insulin resistance and the role of the adipocyte. // Int J Obes. – 2000; 24 (Suppl. 4): 23-7.
5. Neel J. V. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? // Am J Hum Genet. – 1962; 14:353-62.
6. Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. Neuroendocrine aspects of obesity: relationships between neuropeptide Y and leptin. // Topical Endocrinol. – 1997; 6: 7-10.
7. Thompson D., Wolf A. What is the economic case for treating obesity? // Obes Res. – 1998; 6 (Suppl.1): 2-7.
8. Wilks R., McFarlane-Anderson N., Bennett F. et al. Obesity in people of the African diaspora. In: The origins and consequences of obesity. D. Chadwick, G. Cardew, eds. Chichester: John Wiley & Sons. – 1996; 37-48.