

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-056.527

ОЖИРЕНИЕ КАК ПРЕДИКТОР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ЦЕЛЬ ДЛЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

Бабенко А. Ю., Голикова Т. И.

Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бабенко Алина Юрьевна,
НЦМУ «Центр персонализированной
медицины»,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: babenko_ayu@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
07.09.2021 и принята к печати
25.10.2021.

РЕЗЮМЕ

Настоящий обзор посвящен описанию факторов, на основании которых выделяются различные фенотипы ожирения, их взаимосвязи, предикторной роли в прогнозе метаболического здоровья, его сохранении, в отчете на различные варианты терапевтических вмешательств. Обзор охватил лишь ключевые параметры: роль локализации и морфологии жировой ткани в ее метаболической активности и характеристиках секретома, роль основных адипокинов и гормонов, вовлеченных в регуляцию нутритивного метаболизма, регуляцию аппетита и пищевого поведения и чувствительности к ним в развитии ожирения различных фенотипов. Обозначена роль немодифицируемых факторов (возраст и пол), кратко описаны перспективы использования этих данных в борьбе с эпидемией ожирения.

Ключевые слова: адипокины, гормоны желудочно-кишечного тракта, жировая ткань, ожирение, секретом, фенотипы.

Для цитирования: Бабенко А.Ю., Голикова Т.И. Ожирение как предиктор метаболических нарушений и цель для персонифицированных воздействий. Российский журнал персонализированной медицины. 2021;1(1):59-94.

Список сокращений: TNF — tumor necrosis factor, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БЖТ — белая жировая ткань, БуЖТ — бурая жировая ткань, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный пептид, ГПП1 — глюкагоноподобный пептид 1, ГЧЛ — гормон-чувствительная липаза, ДЛП — дислипидемия, ЖК — жирные кислоты, ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ИФР — инсулиноподобный фактор роста, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПЛ — липопротеинлипаза, ЛР — лептинорезистентность, МЗ — метаболическое здоровье, МЗО — метаболически здоровое ожирение, МНО — метаболически нездоровое ожирение, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НУО — нарушения углеводного обмена, ОБ — объем бедер, ОТ — окружность талии, ПЖТ — подкожная жировая ткань, рРцЛ — растворимые рецепторы лептина, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЖК — свободные жирные кислоты, СН — сердечная недостаточность, СС — сердечно-сосудистые, ТГ — триглицериды, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХЦК — холецистокинин.

ВВЕДЕНИЕ

1. Ожирение как проблема современной цивилизации

Ожирение — гетерогенное состояние, характеризующееся избыточным накоплением жира в различных жировых депо. В норме депонирование жира происходит преимущественно в подкожном жировом депо. В условиях избытка энергии (питательных веществ) ее излишки накапливаются в белых адипоцитах подкожной жировой ткани (ПЖТ), становясь и запасом, который может быть израсходован в условиях энергетического дефицита, и защитой от охлаждения. Между тем в условиях современной жизни данные функции ПЖТ перестали быть актуальными для большинства людей, и, так как расходования запаса жира из депо практически не происходит из-за отсутствия дефицита энергии, его запасы становятся чрезмерными, превышая депонирующую способность клеток. Роль генетической предрасположенности в распространении эпидемии ожирения существенно уступает вкладу образа жизни, поскольку максимальное увеличение частоты ожирения отмечено в последние 40 лет. Как отметил Джослин еще сто лет назад, «генетика, ве-

роятно, заряжает ружье, в то время как образ жизни в нашей способствующей развитию ожирения среде нажимает на курок для распространения эпидемии ожирения». Помимо переизбытка и гиподинамии, ряд дополнительных экологических, поведенческих и социально-экономических факторов влияет на потребление калорий и/или их расход, вызывая увеличение веса [1]. В норме на ПЖТ приходится более 80 % всей жировой прослойки, тогда как висцеральная жировая ткань (ВЖТ) составляет около 10 % у женщин и 20 % у мужчин [2]. Однако продолжающееся избыточное поступление питательных веществ приводит к тому, что энергия начинает накапливаться в других депо — в висцеральной жировой ткани и в периорганных и внутриорганных областях. Несомненно, такая схема последовательности развития различных вариантов ожирения чрезвычайно упрощена, и на этом вопросе стоит остановиться подробнее.

2. Ожирение и метаболическое здоровье — что определяет последнее? Различные фенотипы ожирения — определения метаболически здорового ожирения. Динамика представлений

На локализацию накопления жировой ткани (ЖТ) в тех или иных областях тела (глютеофemorальное, абдоминальное) и жировых депо (подкожное, висцеральное) влияет множество факторов. Наиболее выраженные сдвиги в продукции биологически активных веществ, вовлеченных в регуляцию метаболических процессов, отмечаются при висцеральном ожирении (ВО), которое обычно является метаболически нездоровым. Между тем различия в эффектах на метаболическое здоровье (МЗ) и сердечно-сосудистые (СС) риски имеет не только ВЖТ и ПЖТ, но и локализация ПЖТ (глютеофemorальная, абдоминальная). Адипоциты абдоминальной ПЖТ характеризуются быстрым захватом и сохранением энергии после приема пищи, высокой скоростью обмена липидов (липолиз), тогда как жировые отложения нижней части тела имеют низкую скорость обмена липидов и изолируют липиды, которые в ином случае поступили бы в нежировые ткани (эктопия ЖТ). Таким образом, ПЖТ нижней части тела имеет более высокую способность к депонированию и сохранению липидов [3]. По мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) скорость обмена липидов замедляется. Исследования последних лет показали, что отличия имеются не только для ЖТ, локализованной в различных областях тела, но и для расположенной на разной глубине от кожи. Более глубокие слои ПЖТ имеют структурные и функциональные отличия: более вы-

сокую экспрессию провоспалительных, липогенных и липолитических генов, более низкий уровень метилирования ДНК PPAR- γ , и содержит более высокую долю маленьких адипоцитов. То есть более глубокие слои ПЖТ имеют больший адипогенный потенциал. Морфология ЖТ также влияет на МЗ. Хотя ожирение обычно характеризуется сочетанием гипертрофии и гиперплазии адипоцитов, преобладание гипертрофии связано с неблагоприятным кардиометаболическим профилем [4]. Большой размер адипоцитов ассоциирован с низкой скоростью обмена липидов в них и наличием негативных кардиометаболических изменений. При этом существуют противоречия в данных о том, гипертрофия адипоцитов какой локализации (висцеральной или подкожной) определяет кардиоваскулярные риски. В одних исследованиях установлена взаимосвязь гипертрофии клеток ВЖТ с инсулинорезистентностью (ИР) и кардиоваскулярными заболеваниями [5], в других гипертрофия висцеральных адипоцитов была связана с дислипидемией (ДЛП), тогда как гипертрофия подкожных адипоцитов — с инсулинорезистентностью [6, 7] и развитием сахарного диабета 2 типа (СД2) [8], а нормализация их объема при снижении веса сопровождалась нормализацией чувствительности к инсулину [9].

Однако перечисленные особенности далеко не всегда учитываются в оценке метаболически здорового/нездорового ожирения. Под метаболически здоровым ожирением (МЗО) в целом понимается ожирение, при котором отсутствуют какие-либо значимые метаболические нарушения [ДЛП, нарушения углеводного обмена (НУО), гиперурикемия и др.], артериальная гипертензия (АГ), либо имеется не более одного такого нарушения. Дополнительно включают неблагоприятный воспалительный профиль (уровень СРБ > 3 г/л), резистентность к инсулину (НОМА-IR $< 2,5$), однако рекомендации по критериям МЗО очень вариабельны, как и оценки его распространенности (от 6 до 40 %) [10]. Большинство исследований включают наличие основных компонентов метаболического синдрома (МС) [артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст., холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,04$ ммоль/л у мужчин, $< 1,3$ у женщин, триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, глюкозу плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л] в определении МЗО/МНО. Менее половины включают оценку инсулинорезистентности, обычно при помощи суррогатной гомеостатической модели резистентности к инсулину (НОМА-IR) [11], в некоторых небольших исследованиях использовался гиперинсулинемический-эугликемический клэмп [12–14]. Ряд авторов полагает, что не ИР, а гиперинсулинемия определяет мета-

болически нездоровое ожирение (МНО) [14, 15]. Оценка уровня других гормонов не входит в стандартные определения.

Между тем текущие определения МЗО не являются оптимальными, так как недавние продольные исследования показали, что большая часть пациентов с МЗО со временем переходит в метаболически нездоровую категорию [16–21]. Предикторы потери МЗ включают пожилой возраст [22] и более «плохие» исходные метаболические параметры, включая более низкий уровень ЛПВП [18, 20], более высокий — ТГ [20], более «центральное» ожирение [20] и ИР [18, 20]. Развитие новых методов для оценки количества и локализаций различных видов ЖТ (подкожной глутеофemorальной или абдоминальной, висцеральной, ЖТ печени, поджелудочной железы, эпикардиальной и т. д.) позволили сформировать новые компоненты МЗО — предикторы его сохранения. Так, в недавнем проспективном исследовании пациентов с инсулин-чувствительным и инсулинорезистентным ожирением (оценка чувствительности к инсулину методом эугликемического гиперинсулинемического клэмпа) было показано, что предикторами сохранения/утраты МЗ, помимо нормальной чувствительности к инсулину, были фенотип ожирения, идентифицированный по объему ВЖТ и окружности талии (ОТ), тощая масса тела, индекс массы тела, диастолическое АД, уровень инсулина сыворотки натощак и содержание жира в печени [14]. При этом динамическая оценка через 5 лет в группе с исходно ИР-ожирением содержание жира в андройдном регионе значительно увеличилось ($p = 0,0087$) как и объем ВЖТ ($p_{\text{время}} < 0,001$) [14].

В недавнем исследовании Zembic, et al. (2021) было показано, что только пациенты с ожирением, не имевшие АГ и НУО [систолическое АД < 130 мм рт. ст., без гипотензивной терапии, отсутствие СД (плазменная глюкоза < 110 мг/дл) без антидиабетической терапии] и имевшие периферический тип ожирения [отношение ОТ к объему бедер (ОБ) $< 0,95$ для женщин и $< 1,03$ для мужчин], не имели повышения риска СС-событий и смертности, причем независимо от массы тела [23]. Неожиданным было отсутствие связи ДЛП с СС-прогнозом в данном исследовании. Из интересных особенностей этой работы стоит отметить оценку именно отношения ОТ/ОБ, а не ОТ для оценки фенотипа ожирения и индекса QUICKI, а не НОМА-IR для оценки ИР. Хотя ОТ позволяет подтвердить центральный (андройдный) характер ожирения, оценивая количество ВЖТ, локализованной в брюшной полости, однако при оценке ОТ в значение также включается и подкожный абдоминальный жир, у которо-

го имеется меньшее неблагоприятное воздействие на метаболизм, чем у висцерального [24]. Напротив, ОБ отражает количество ПЖТ, локализованной на нижней половине тела, которая имеет как минимум нейтральные, а возможно и защитные эффекты на метаболизм [24–26]. Другие исследования также показали большую предикторную мощь ОТ/ОБ по сравнению с ОТ в отношении оценки риска смерти, чем ОТ при ожирении [27]. Использование индекса QUICKI, который более сильно связан с метаболическими рисками, чем индекс НОМА, также позволило улучшить предикторную ценность исследования. Это исследование еще раз подчеркнуло высокое значение локализации ЖТ в формировании СС-рисков. Отсутствие взаимосвязи ДПП с риском смерти (СС и общей) в этом исследовании может объясняться тем, что среди причин смерти у пациентов с ожирением доминируют сердечная недостаточность (СН), хроническая болезнь почек (ХБП) и онкология, для которых ДПП не является ключевым фактором риска.

Важным причинным фактором развития различных кардиометаболических заболеваний при ожирении является накопление ЖТ в целевых органах и периорганном пространстве. Эктопия ЖТ в различные органы представляет собой значительный фактор в формировании гетерогенных по последствиям фенотипов ожирения. При этом каждый вариант органной эктопии ЖТ: эпикарди-

альный, мезентериальный (вокруг кишечника), ретроперитонеальный (в том числе околопочечный), гонадальный, оментальный (желудок, селезенка), печеночный, панкреатический жир, вносит особенности в клиническое течение [28] (рис. 1). Так, накопление ЖТ в области ворот почек коррелирует с АД и альбуминурией, накопление в эпикардиальной области ассоциировано с повышенным риском АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий (ФП) и СН, в области гонад (в мошонке) — с нарушением продукции тестостерона у мужчин и нарушением фертильности, накопление жира в области поджелудочной железы обратно коррелирует с секреторной функцией бета-клеток, а в области печени ассоциировано с печеночной ИР, повышением продукции феттина-А, развитием неалкогольной болезни печени НАЖБП. Кроме того, стеатоз печени тоже вносит вклад в нарушение секреторной активности эндокриноцитов поджелудочной железы [28] и является еще одной сильной детерминантой чувствительности к инсулину при ожирении [29]. При этом у разных пациентов может очень значимо варьировать накопление жира в различных сайтах. Причинные факторы этих отличий до конца не установлены и их определение является ключевой задачей, решение которой позволит разработать персонифицированный подход к профилактике целого ряда метаболических заболеваний.

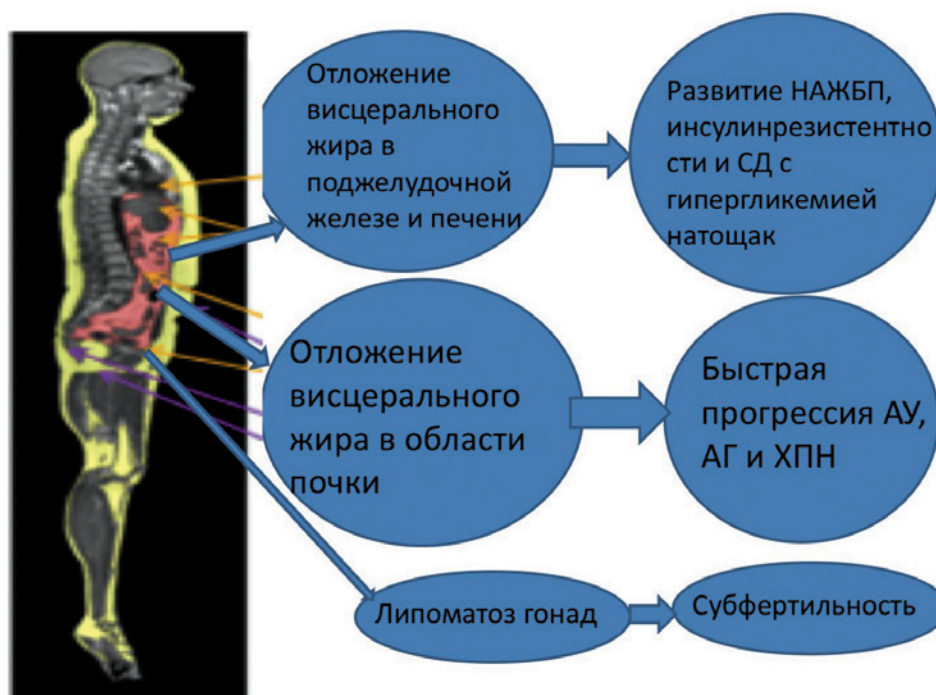


Рис. 1. Примеры связи локализации накопления эктопированной ВЖТ с клиническими проявлениями

Сложность учета этих изменений при оценке рисков у различных пациентов определена высокой стоимостью обследования, позволяющего оценивать эктопированную ЖТ (магнитно-резонансная томография, протонная спектроскопия, денситометрия).

Еще один тип ЖТ, оценка которого мало доступна в рутинной практике, но интерес к которой в научных исследованиях не ослабевает, — бурая жировая ткань (БуЖТ). В отличие от белой ЖТ (БЖТ), БуЖТ вырабатывает тепло, увеличивая расход энергии, вместо того, чтобы депонировать энергию в виде жира. У человека она представлена двумя типами — «истинная» БуЖТ, которая выявляется лишь у младенцев и локализована в межлопаточной области и «индуцибельная термогенная» БуЖТ, локализованная большей частью в надключичной области [30]. Эту ЖТ также называют бежевой, так как она содержит и белые и бурые адипоциты и характеризуется способностью к ре-дифференцировке — «переключению» между белыми и бежевыми адипоцитами путем активации белка несцепления 1 [uncoupling protein 1(UCP1)]. Этот процесс (ре-дифференцировку белых адипоцитов в бурые) называют браунингом БЖТ. Уменьшение как массы, так и активности БуЖТ, может играть роль в развитии ожирения и СД2, и ее метаболическая активность обратно пропорциональна толщине жировой прослойки [31] и положительно коррелирует с чувствительностью к инсулину [32]. Увеличение содержания ТГ в области локализации БуЖТ также является негативным метаболическим предиктором и ассоциировано в высокой степени с развитием ИР и НУО [33].

ИР при ожирении тесно связана не только с увеличением количества ВЖТ, но и с потерей мышечной массы, особенно в пожилом возрасте [34], дефицит которой можно рассматривать как маркер ИР и предиктор развития МНО [29]. Даже при нормальной массе тела дефицит мышечной массы приводит к развитию ИР.

Подводя итог, ведущими критериями определения МЗО можно считать увеличение количества ВЖТ и отношение количества ВЖТ к тощей массе тела. Самым простым, доступным в рутинной практике, методом оценки количества ВЖТ является оценка ОТ и отношения ОТ/ОБ. Более сложным является таргетное определение риска развития отдельных метаболических расстройств и заболеваний. Для развития НУО такими факторами являются повышение содержания ТГ в печени и поджелудочной железе, для сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС, ФП, СН) — утолщение эпикардиальной ЖТ, для развития хронической болезни почек — накопление ЖТ в воротах почек. Оно требует использования сложных, дорогостоящих инструментальных методов ис-

следования, поэтому в исследованиях последний лет предпринимаются попытки идентифицировать лабораторные маркеры, которые могли бы стать удобной и доступной альтернативой инструментальному обследованию. Кроме того, оценка биомаркеров помогает лучше понять механизмы формирования различных нарушений, лежащих в основе перехода МЗО в МНО, и в основе развития отдельных метаболических расстройств.

3. Отличия гормонального и биомаркерного профиля при различных фенотипах ожирения — анализ крови для предикции метаболического здоровья — миф или реальность?

К настоящему времени не вызывает сомнений наличие эндокринных функций у ЖТ, которая вырабатывает более 50 гормонов (адипоцитокинов, адипокинов) и биологически активных веществ с разнообразными функциями [35] (рис. 2). Они оказывают свои эффекты через паракринные, аутокринные и эндокринные механизмы, влияя на метаболические процессы, воспаление, коагуляцию, гомеостаз глюкозы и липидов. К ним относятся: адипонектин, лептин, свободные жирные кислоты (СЖК), фактор некроза опухоли- α (tumor necrosis factor (TNF)- α), интерлейкин (ИЛ)-6, интерлейкин (ИЛ)-8, MCP 1, висфатин, фетуин А, инсулиноподобный фактор роста (ИФР), ингибитор активатора плазминогена-I (PAI-1), ангиотензиноген, ангиотензин-II, простагландины, эстрогены, резистин и многие другие. Изменение уровня гормонов и биомаркеров — продуктов ЖТ в крови — в определенной степени отражает функциональный дисбаланс как клеток ЖТ, так и других органов, вовлеченных в формирование типичных для МНО нарушений (печень, почки, поджелудочная железа, нейроэндокринные клетки ЖКТ).

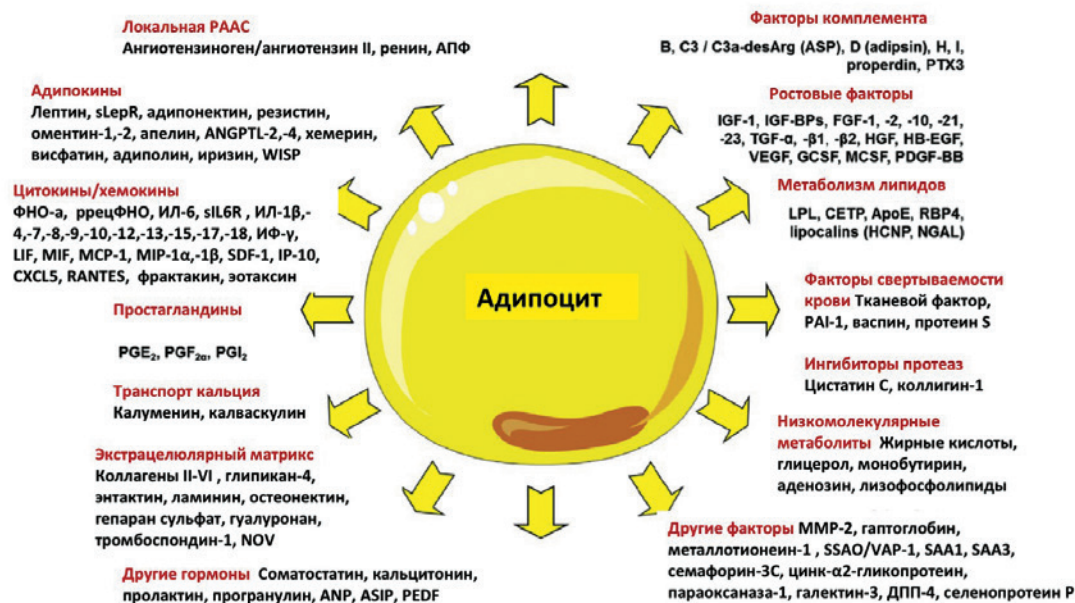
Одним из типичных отличий, отмеченных при висцеральном ожирении (МНО), является изменение баланса адипоцитокинов — адипонектина (снижение), лептина (повышение) и других продуктов секреции жировой клетки. Это сопровождается модуляцией провоспалительных и метаболических процессов. Физиологически именно ПЖТ предназначена для депонирования избытка калорий, и генетически детерминированная ее высокая способность к депонированию позволяет длительно сохранять хорошее МЗ. Как отмечено выше, максимальной депонирующей способностью обладает ПЖТ глютеофеморальной области. Считается, что важное значение в особенностях секретора ЖТ имеет ее кислородная обеспеченность, которая

в высокой степени детерминирована ангиогенезом. Основные регуляторы депонирования жировой ткани включают составляющие.

ВОЗРАСТ

Жировая ткань является динамической системой, эффекты которой на модуляцию системного метаболизма и воспаления меняются в разные возрастные

периоды [36]. В детстве и у юных ЖТ обладает высокой пластичностью, приспосабливаясь к изменениям окружающей среды и быстро изменяя свои эндокринные, воспалительные и метаболические функции [37]. С возрастом снижается способность к дифференцировке преадипоцитов из-за снижения экспрессии и активности ССАТ/энхансер-связывающего белка альфа (С/ЕВР α) и пероксисом-активируемого пролифератора гамма-рецептора (PPAR γ)



Адаптировано из Gerst F. et al. MOLECULAR METABOLISM 25 (2019) 1-10

Рис. 2. Профиль секреторной активности белого адипоцита

АПФ — ангиотензин-преобразующий фермент; ANGPTL — ангиопоэтин-подобный белок; ANP — предсердный натрийуретический пептид; Apo — аполипопротеин; ASIP — агути сигнальный белок; ASP — ацилирование-стимулирующий белок; CETP — белок передачи сложных эфиров холестерина; ДПП — дипептидил пептидаза; FGF — фактор роста фибробласта; GCSF — колоний-стимулирующий фактор гранулоцитов; HBEGF — гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста; HCNP — гиппокампаальный холинергический нейростимулирующий пептид; HGF — фактор роста гепатоцита; ИФ — интерферон; IGF — инсулиноподобный фактор роста; IGF-BP — IGF-связывающий-белок; IL — интерлейкин; IP-10 — индуцирующий белок 10; LIF — лейкемия ингибирующий фактор; LPL — липаза липопротеина; MCP — белок хемоаттрактант моноцита; MCSF — колоний-стимулирующий фактор макрофагов; MIF — фактор ингибирующий миграцию макрофагов; MIP — макрофаги индуцирующий белок; MMP — матричная металлопротеиназа; MW — молекулярная масса; NGAL — желатиниза-связанный липокалин нейтрофилов; NOV — аденосаркомой почки суперэкспрессируемый белок; PAI — ингибитор активатора профибринолизина; PDGF — полученный из тромбоцитов фактор роста; PEDF — полученный из пигментного эпителия фактор; PG — простагландин; PTX — пентраксин-связанный белок; RANTES — отрегулированный на активации нормальных клеток экспрессируемый и секретируемый белок; PAC — система ангиотензина ренина; RBP — связывающий белок ретинола; SDF — стромально-клеточный фактор; sIL6R — растворимый рецептор ИЛ-6; sLepR — растворимый рецептор лептина; ррцеФНО — растворимый рецептор ФНО; SSAO — чувствительная к семикарбазиду оксидаза амина; TGF — трансформирующий фактор роста; ФНО- α — фактор некроза опухоли; VAP — сосудистый белок прилипания; VEGF — сосудистый фактор эндотелиального роста; WISP — белок WNT1-индуцибельного сигнального пути

[38, 39], преимущественно в ПЖТ, замедляется скорость обмена липидов и происходит перераспределение липидов в депо ВЖТ [40]. С возрастом под воздействием клеточных стрессовых реакций, вызванных липотоксичностью, гипоксией и / или нарушениями репликации [41, 42] может изменяться генная экспрессия с формированием клеточных фенотипов, напоминающих активированные макрофаги [43]. Старение также способствует инфильтрации иммунных клеток в ЖТ, приводит к увеличению популяций Т-клеток преимущественно в ВЖТ [44]. Кроме того, прогрессию дисфункции ЖТ с возрастом связывают с накоплением стареющих клеток [45], которые являются провоспалительными и развивают фенотип, характеризующийся секретомом с продукцией цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ и факторов роста, индуцирующих воспалительные процессы в преадипоцитах, ингибирующих дифференцировку и стимулирующих инфильтрацию иммунных клеток. С увеличением возраста в организме происходит множество гормональных и метаболических изменений. После 40–50 лет отмечается постепенное снижение уровня половых гормонов (эстрадиола, тестостерона), гормона роста, тироксина и, напротив, повышение уровня лептина и кортизола, секс-стероид-связывающего протеина. Эти изменения достигают пика после 60 лет. Основными, постоянно действующими факторами, лежащими в основе этих изменений, являются уменьшение как количества многих эндокриноцитов вследствие повышения активности апоптоза с возрастом, так и их секреторной активности, уменьшение амплитуды пульсаторной секреции многих гормонов, изменение числа и чувствительности рецепторов. В частности, увеличение возраста — значимый фактор повышения риска развития интолерантности к глюкозе, т. к. с возрастом отношение пролиферация/апоптоз бета-клеток все больше смещается в сторону преобладания апоптоза [46]. Из-за увеличения апоптоза бета-клеток растормаживается пролиферация альфа-клеток — процентное соотношение эндокриноцитов сдвигается в сторону продуцирующих глюкагон альфа-клеток с развитием относительного дефицита инсулина, что облегчает развитие НУО. Клеточное старение может играть центральную роль и в патогенезе возрастной резистентности к инсулину и СД2 [41]. Возрастная саркопения вносит вклад в нарастание с возрастом ИР [34]. Высока вероятность того, что существует прямая связь между провоспалительным секретомом при возрастной дисфункции ЖТ и скелетных мышц. Кроме того, с возрастом увеличивается влияние таких непостоянно действующих факторов, как развитие соматических заболеваний (ХПН, патология

печени и т. п.), питание, алкоголь, курение, возрастающая частота ожирения, усугубляющих вышеописанные изменения. Таким образом, возрастные изменения затрагивают клеточность, реакцию на инсулин, секретом и воспалительный статус ЖТ, что приводит к ее дисфункции. Возраст детерминирует сдвиг депонирования жира из подкожного в висцеральное депо с переходом МЗО в МНО.

ПОЛ

Функция и преимущественная локализация ЖТ различаются в зависимости от пола, что детерминировано различиями в профиле половых гормонов. У женщин, нормальный уровень эстрогенов обеспечивает отложение жира в глутеофemorальной области, высокую продукцию лептина с высокой же к нему чувствительностью. Мужчины накапливают больше ВЖТ, что приводит к формированию андронидного (центрального) фенотипа ожирения, который сильно коррелирует с повышением сердечно-сосудистого риска. Женщины репродуктивного возраста накапливают больше жира в подкожном депо, но после развития менопаузы, уровень эстрогенов снижается и отложение жира смещается в висцеральное депо. Таким образом, эффекты пола определяются различиями в эффектах половых гормонов, которые будут обсуждены далее.

ГОРМОНЫ

Половые гормоны

Эффекты половых гормонов на депонирование жировой ткани в значительной степени определяются генетическим полом. Так, у женщин повышенный уровень андрогенов ассоциирован с ИР, усилением депонирования жира в висцеральном депо, развитием НУО. В то же время у мужчин высокий уровень тестостерона обеспечивает дифференцировку плюрипотентных клеток-предшественников в миоциты и изменение композиции тела в сторону преобладания мышечной ткани над жировой [48]. В условиях дефицита тестостерона у мужчин, напротив, усиливается депонирование жира в висцеральном депо и уменьшается миогенез. Тестостерон в норме активизирует гормон-чувствительную липазу (ГЧЛ) в адипоцитах, активирует липолиз и таким образом уменьшает массу жира. Активность липопротеин-липазы (ЛПЛ) ограничивает скорость накопления жира, и она выше в ПЖТ глутеофemorальной области по сравнению с ВЖТ у женщин, что обеспечивает накопление жира по гиноидному типу. Напротив, у мужчин активность ЛПЛ выше в ВЖТ. Эти половые различия в распределении ЖТ усиливаются под

воздействием тестостерона, супрессирующего ЛПЛ в ПЖТ глютеофеморальной области у мужчин. При ожирении увеличивается экспрессия и активность фермента ароматазы, обеспечивающего конверсию тестостерона в эстрадиол. Вследствие этого резко возрастает ароматизация тестостерона в эстрадиол и его количество снижается. Эстрадиол ингибирует в гипофизе выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ), что сопровождается снижением продукции тестостерона в яичках и еще большим снижением его уровня в крови [49]. Лептин также ингибирует функцию яичек у взрослых, но в пубертатный период способствует развитию яичек [50]. В условиях изменения продукции адипоцитокинов в ЖТ нарастает ИР и уровень инсулина. В условиях гиперлептинемии и гиперинсулинемии уровень секс-стероид-связывающего глобулина и тестостерона еще больше снижается. В условиях дефицита тестостерона активируется липопротеиновая липаза в ЖТ и повышается захват адипоцитами ТГ, что способствует прогрессии ожирения [49]. В то же время высокий уровень тестостерона подавляет продукцию лептина [50]. Возраст вносит существенный вклад в характер взаимоотношений лептина и функции гонад у мужчин. Так, в препубертате уровень лептина у мальчиков повышается, и это способствует развитию тестикул. В период пубертата уровень лептина снижается под воздействием нарастающих уровней андрогенов. Соответственно, у взрослых мужчин, уровни лептина значительно ниже, чем у женщин, и повышение уровня лептина под воздействием каких-то факторов, включая ожирение, ингибирует функцию тестикул, приводя к снижению тестостерона [47, 50].

Эстрогены, как уже отмечено, способствуют депонированию жира в ПЖТ у женщин, преимущественно в глютеофеморальной области и в области груди. Это объясняется гендер-зависимыми различиями в экспрессии рецепторов к лептину и эстрогенам. Эстрогены непосредственно или через активацию их рецепторов на адипоцитах [рецепторы эстрогенов альфа ($ER\alpha$) и бета ($ER\beta$)] облегчают депонирование жира и активируют функции ЖТ. Липолитический эффект эстрогенов, в основном опосредован через $ER\alpha$, а $ER\beta$ может действовать как репрессор [51, 52]. Распределение рецепторов эстрогенов в различных депо ЖТ отличается у мужчин и женщин, внося существенный вклад в половой диморфизм фенотипов ожирения. У женщин более высокое соотношение $ER\alpha/\beta$ в ВЖТ ограничивает накопления жира в этом депо, тогда как более низкое соотношение $ER\alpha/ER\beta$ в глютеофеморальной ПЖТ обеспечивает его накопление. У мужчин значительно меньше количество $ER\alpha$ в ВЖТ, и низкое

соотношение $ER\alpha/ER\beta$ повышает депонирование жира в висцеральном депо [52]. Активация $ER\alpha$ улучшает функцию ЖТ за счет уменьшения ее воспаления и улучшения чувствительности к инсулину. Эстрогены могут регулировать (увеличивать) ангиогенез ЖТ, тем самым снижая выраженность гипоксии [53]. Гипоксия является ключевым индуктором оксидативного стресса, воспаления и гипертрофии ЖТ. Это позволяет рассматривать эффекты эстрогенов на ангиогенез как важный механизм, с помощью которого эстрогены уменьшают воспаление и фиброз ЖТ. Половой диморфизм также затрагивает активность и распределение липолитических $\beta 1$ -2 и антилиполитических $\alpha 2$ -адренергических рецепторов. Эстрадиол увеличивает число $\alpha 2$ -адренорецепторов в ПЖТ, но не оказывает влияния на них в ВЖТ [54], дифференцированно увеличивая симпатический тонус в различных депо ЖТ. В результате усиливается накопление липидов в ПЖТ у женщин и в ВЖТ — у мужчин [55]. Эстрогены могут модулировать способность жировых клеток увеличивать объем, усиливая ее в подкожном депо и ингибируя в висцеральном. Адипоциты молочных желез обладают самой высокой пластичностью. Они де-дифференцируются во время беременности и остаются в состоянии де-дифференцировки во время кормления грудью. После прекращения кормления, они пролиферируют и повторно дифференцируются в адипоциты. Эстрадиол модулирует активность ряда гормонов, вовлеченных в регуляцию чувства голода/насыщения, усиливает эффекты таких анорексигенных веществ, как холецистокинин, аполиппротеин A-IV, лептин, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), и уменьшает активность орексигенных гормонов, таких как меланокортин и грелин [55]. Эстрогены также защищают от увеличения веса, увеличивая расход энергии путем активации своих рецепторов в вентральном медиальном ядре гипоталамуса [53]. Эстрогены усиливают метаболическую активность ЖТ и потенцируют браунинг. В результате скорость метаболизма ЖТ выше у женщин вследствие большего количества бурой ЖТ и более высокой экспрессии генов, участвующих в функции митохондрий, включая разьединяющий белок (UCP-1) [55].

Женский мозг более чувствителен к воздействию лептина на регулирование потребления пищи и расхода энергии, что указывает на сильную синергию между гормоном ожирения лептином и эстрогенами в регуляции размножения и энергетического гомеостаза [53]. Между лептином и эстрогенами существует двусторонняя взаимосвязь. При снижении уровня лептина или чувствительности к нему происходит подавление секреции ксипептина

и через него — снижение выработки и нарушение циркадности гонадотропинов. Кроме того, лептин стимулирует производство рецепторов к гонадотропинам и гонадотропин-релизинг гормону. С другой стороны, высокий уровень эстрогенов (нарастание их продукции в динамике менструального цикла) стимулирует повышение уровня лептина, который достигает максимума к середине цикла [50].

Гормоны ЖТ и ЖКТ, вовлеченные в депонирование энергетических веществ

В обсуждении роли таких гормонов, как инсулин, адипоцитокينات, инкретины, грелин следует остановиться на двух аспектах — изменение уровня этих гормонов и чувствительности к ним. Роль инсулина и чувствительности к нему в развитии метаболических нарушений, входящих в МС, не вызывает сомнений. Хотя до последнего времени индикация именно ИР различными методами считалась ключевым методом оценки риска метаболических нарушений, недавние исследования показали, что гиперинсулинемия натощак (н/т) (уровень инсулина н/т выше 15 пг/мл при нормогликемии) тоже является достаточно надежным маркером [56].

Гормоны жировой ткани

Лептин, гормон ЖТ, имеющий системные эффекты, опосредованные его связыванием со специфичным рецептором. Ключевым эффектом лептина является контроль за аппетитом [57]. В нормальных физиологических условиях лептин обеспечивает наступление чувства насыщения, снижая потребление калорий, оказывает глюкозоснижающее действие, уменьшает эктопическое накопление жира через центральные и периферические механизмы, что должно благоприятно сказываться на метаболическом здоровье. Величина эффектов лептина зависит от ткани, пола и условий действия [58]. Секретция лептина увеличивается под влиянием целого ряда гормонов (эстрогены, гормон роста, тироксин, глюкокортикоиды и инсулин), изменения глюкозы, при приеме пищи, при ожирении, а снижается натощак, под воздействием катехоламинов, железа, СЖК, тестостерона. Он проявляет множество метаболических эффектов на различные ткани, и его эффекты при нормальной чувствительности к нему включают: а) в ЦНС — снижение потребления калорий, повышение расхода энергии, улучшение когнитивных функций и памяти; б) в печени — уменьшение аккумуляции липидов и глюкозы; в) в поджелудочной железе — ингибирование секреции глюкагона и инсулина; г) в мышцах — повышение окисления жирных кислот и метаболизма глюкозы; д) в ЖТ — в БуЖТ увеличивает утилизацию

глюкозы, в БЖТ активирует липолиз и тормозит липогенез; е) в костях ускоряет метаболизм. Глюкозоснижающие эффекты лептина частично обеспечиваются его прямым действием в периферических тканях, однако основной эффекторный путь лептина — через ЦНС, преимущественно через модуляцию активности нейронов ядер гипоталамуса. Это может объясняться значительно более высокой экспрессией рецепторов лептина в ЦНС. Многие эффекты лептина зависят от наличия инсулина и/или чувствительности к нему. Так, в условиях нормоинсулинемии лептин стимулирует липолиз, уменьшая депонирование жира в белой ЖТ и увеличивая расход энергии, однако в условиях дефицита инсулина и/или его эффектов (ИР) — напротив, ингибирует липолиз. У инсулинорезистентных пациентов с СД 2 типа введение лептина не улучшало гомеостаз глюкозы [59], что может быть следствием как ИР, так и лептинорезистентности (ЛР) [60, 61]. Инсулин может действовать на ЖТ, стимулируя синтез и секрецию лептина [62, 63], в то время как лептин ингибирует секрецию инсулина. Между тем лептин и инсулин, при нормальной чувствительности ЖТ к ним, действуют на нее синергично, увеличивая браунинг белых адипоцитов и способствуя тем самым увеличению расхода энергии [64]. Помимо ЖТ, лептин и его рецептор были идентифицированы в слизистой желудка [65, 66]. Его секреция в желудке происходит под воздействием холецистокинина (ХЦК), пентагастрина и секретина [65, 66], также как адипоцитарный лептин участвует в регулировании аппетита, действуя непосредственно в гипоталамусе или совместно с ХЦК через вагус [66].

Развитие лептинорезистентности и ИР аннулирует эти эффекты при ожирении, меняя вектор направленности эффектов лептина. Взаимоотношения лептин, масса ЖТ и метаболические эффекты лептина носят сложный характер и определяются такими факторами, как уровень лептина, выраженность его рецепторных эффектов, детерминируемая чувствительностью рецепторов лептина и нерецепторными эффектами. При этом способность лептина понижать глюкозу и оказывать антилипогенетические эффекты независима от регулирования лептином массы тела [58]. Высока вероятность, что именно чувствительность к лептину, а не его абсолютный уровень, является индикатором МЗ. Однако четких критериев их дифференциации не разработано.

Ожирение всегда характеризуется развитием гиперлептинемии, как и некоторые другие патологические состояния. Это подтверждает лабораторная оценка уровня лептина, который при ожирении всегда выше, чем у людей с нормальной массой

тела. Однако выявить наличие резистентности к лептину значительно сложнее. Термином ЛР можно обозначить состояние, при котором уровень лептина хронически высок, но эффекты его ослаблены и гиперлептинемия не вызывает подавления чувства голода и потерю массы ЖТ. Развитие ЛР при ожирении связано с множественными механизмами: нарушением транспорта через гематоэнцефалический барьер, ослаблением сигналинга лептина, стрессом эндоплазматического ретикулума, воспалением, дефицитом аутофагии. Можно полагать, что при ожирении развитие ЛР — постепенный динамический процесс, в ходе которого под влиянием избытка лептина, количество которого увеличивается пропорционально количеству ЖТ, постепенно снижается количество рецепторов к лептину, так как концентрация лептина регулирует и их производство, и их деградацию [67, 68]. Соответственно, метод индикации ЛР на основании уровня этого гормона натошак неточен, так как высокий уровень лептина объединяет состояния гиперлептинемии и ЛР. Современные подходы к выявлению ЛР используют оценку индексов и математических моделей, включающих, кроме определения лептина, оценку растворимых рецепторов лептина (рРцЛ) в циркуляции, соотношения лептина, рРцЛ и ИМТ. Между тем точный метод оценки ЛР — вопрос будущих исследований.

Адипонектин — адипокин, продуцируемый почти исключительно в ЖТ и высоко экспрессируемый в клетках БЖТ здоровых людей с нормальной массой тела. При патологических состояниях, характеризующихся хроническим неинфекционным воспалением, включая ожирение, уровень адипонектина снижается [69]. Высоковероятной причиной являются морфологические и функциональные изменения БЖТ, происходящие при ожирении. Из-за избыточного накопления ТГ адипоциты у тучных людей увеличиваются в размере. Гормональная активность адипоцитов БЖТ зависит от их размера, и более крупные адипоциты, типичные для людей с ожирением, производят значительно меньше адипонектина, но значительно больше провоспалительных цитокинов, таких как $\text{TNF-}\alpha$ [70]. При этом адипонектин и провоспалительные цитокины ($\text{TNF-}\alpha$ и IL-6) взаимно ингибируют секрецию друг друга [71, 72]. Отрицательная регуляция экспрессии адипонектина также является результатом гипоксии и окислительного стресса [73, 74]. Снижение экспрессии и секреции адипонектина в ЖТ при ожирении может рассматриваться как индуцирующий фактор в развитии сопровождающего ожирение воспаления и влечет за собой активацию множества патологических процессов, включая развитие

ИР [75]. Таким образом, адипонектин опосредует защитные эффекты при метаболических и сосудистых заболеваниях, связанных с ожирением, в основном через противовоспалительное действие. Интересной экспериментальной находкой явилось то, что хроническая гиперэкспрессия адипонектина сопровождается увеличением массы ПЖТ и защищает от индуцированной гиперкалорийным питанием резистентности к инсулину [76]. По нашим данным, при резком снижении массы ПЖТ у пациентов, перенесших бариатрическую операцию, экспрессия адипонектина в ПЖТ, напротив, снижается, в то время как его уровень в циркуляции возрастает [77].

Гормоны ЖКТ

При изучении пациентов с ожирением, мы отметили не только дисбаланс адипоцитокинов (лептина и адипонектина), но и дисбаланс инкретинов [глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного пептида (ГИП)] и грелина. Эти гормоны вырабатываются Л- и К-клетками кишечника в ответ на стимуляцию пищей. Поэтому в норме их уровень очень низок натошак и повышается постпрандиально. ГПП-1 глюкозозависимым путем увеличивает секрецию инсулина, нормализует секрецию глюкагона, снижает апоптоз и увеличивает репликацию бета-клеток. Изучая уровень инкретинов при ожирении, мы отметили повышение уровня ГПП-1 натошак, что вероятно объясняется резистентностью к этому гормону, так как динамика его уровня в постпрандиальном статусе была ослаблена, а уровень ГИП, напротив, был значимо снижен как натошак, так и постпрандиально, что свидетельствует о его дефиците [77–80].

Роль ГИП в регуляции накопления энергии в ЖТ и развитии метаболических нарушений не вполне определена. ГИП оказывает эффекты на все ключевые ткани, важные для контроля гомеостаза глюкозы и липидов, стимулирует биосинтез и секрецию инсулина и увеличивает жизнеспособность клеток островков. Кроме того, ГИП непосредственно через свой рецептор (GIPRs) на адипоцитах регулирует метаболизм липидов (модулируя липолиз и липогенез в зависимости от уровня инсулина). Эффект ГИП на жировую ткань частично отрегулирован посредством активации ЛПЛ. Усиление секреции инсулина после выброса ГИП ингибирует липолиз в адипоцитах и стимулирует адипогенез при сохранной чувствительности к инсулину его рецептора (INSR) [81].

Натошак ГИП стимулирует секрецию глюкагона и липолиз в ПЖТ. В постпищевом статусе (повышение уровня глюкозы и инсулина), он ингибирует

секрецию глюкагона, стимулирует секрецию инсулина и адипогенез в ПЖТ, увеличивает поступление ТГ в ПЖТ. Считается, что ГИП отвечает за депонирование избытка энергии именно в ПЖТ. Соответственно, дефицит ГИП может способствовать перераспределению жира из ПЖТ в висцеральную. Эффекты ГИП на ЛПЛ опосредованы резистином, который также нарушает сигналинг инсулина и способствует развитию окислительного стресса в сосудистых клетках человека. С другой стороны, есть исследования, продемонстрировавшие, что ГИП стимулирует экспрессию провоспалительных факторов и хемокинов, способствуя ухудшению чувствительности адипоцитов к инсулину и формированию воспаления ЖТ. Между тем нельзя исключить, что эти эффекты были отмечены при нарушении чувствительности тканей к ГИП (ГИП-резистентность) — явлении, малоизученном в настоящее время.

Эффекты ГИП модулируются метаболическим окружением, в частности уровнем и чувствительностью к другим гормонам, вовлеченным в метаболизм ЖТ, уровнем глюкозы и липидов в кровотоке. У здоровых людей без ожирения уровень ГИП низкий натощак, не меняется при эугликемии, повышается при гипогликемии и снижается при гипергликемии (инсулиновый клэмп). У здоровых ГИП увеличивает секрецию лептина и грелина, усиливает кровоток в ЖТ, снижает уровень липидов (ЛПНП и ТГ) в крови благодаря их депонированию в ПЖТ, у женщин также повышает ЛПВП [82]. То есть в норме эффекты ГИП направлены на сохранение МЗ. У пациентов с МЗО уровень ГИП низкий натощак, но его постпищевой пик на высокожировом питании усилен. По мере увеличения ИМТ уровень ГИП увеличивается [82]. В то же время при МНО уровень ГИП повышен также и натощак, а его эффекты ослаблены, так как поступление ТГ в ПЖТ под влиянием ГИП снижено при МНО по сравнению с людьми без ожирения. При гиперинсулинемии и ИР резко возрастает депонирование жира в ВЖТ. При этом ГИП в большей степени способствует перераспределению ТГ и жирных кислот (ЖК) в ВЖТ у мужчин, чем у женщин. Несмотря на депонирование ТГ в ВЖТ, высокий уровень ГИП при гиперинсулинемии и гипергликемии был связан с увеличенными уровнями ТГ в кровотоке [81]. Однако по мнению других авторов, уровень ГИП натощак повышается лишь при НУО. Учитывая выявленные различия при МЗО и МНО, уровень ГИП может зависеть от ИР, а не от ИМТ. Таким образом, факторами, модулирующими уровень ГИП, могут быть чувствительность тканей к инсулину, уровень гликемии, а в постпищевом статусе также соотношение различных нутриентов в пище.

Высока вероятность, что при МНО развивается резистентность ПЖТ к ГИП прежде всего у мужчин, так как у них в два раза более высокий уровень ГИП после еды был связан с меньшим отложением жира в ПЖТ и большим в ВЖТ. У пациентов с СД уровень ГИП натощак повышен и не изменяется постпрандиально, а его эффекты нарушены: при повышении ГИП не повышается секреция инсулина, не тормозится секреция глюкагона и снижено поступление ТГ в ПЖТ.

Кроме ГПП-1 и ГИП, целый ряд других гормонов, продуцируемых нейроэндокринными клетками ЖКТ (холецистокинин, пептид YY (PYY), соматостатин) вовлечен в пищевой метаболизм. Практически все они характеризуются наличием анорексигенного эффекта, исключение составляет орексигенный гормон грелин.

Грелин

Грелин — гормон, вырабатываемый в основном нейроэндокринными клетками дна желудка (около 65 %) [83]. Небольшое количество продуцирующих грелин-клеток обнаружено в тонкой и толстой кишке, гипофизе [84]; α - [85], β - [86], и дельта-клетках [87] островков Лангерганса и нейронах дугообразного ядра гипоталамуса [88, 89]. Незначительная экспрессия грелина была также обнаружена в почках, яичках, плаценте [90–92] и иммунocyтах [93]. Секреция грелина в желудке регулируется пищевыми и гормональными факторами [94]. Она ингибируется соматостатином, интерлейкином 1 β (IL-1 β), СТГ, едой с высоким содержанием жира, повышением активности вагуса, тогда как голод и низкобелковое питание стимулирует экспрессию и секрецию грелина. Соответственно, уровень грелина в норме наиболее высок натощак и снижается после еды в отличие от других гормонов, вовлеченных в регуляцию усвоения и депонирования нутриентов. Сообщения об эффектах лептина на продукцию грелина носят противоречивый характер [95, 96], что может определяться сохранностью чувствительности к эффектам лептина и воздействием других факторов. Сопряженные эффекты лептина и грелина могут обеспечивать регуляторную систему обратной связи, вовлекающую ЖКТ и ЦНС, и выступать в роли интерфейса между регулируемыми центрами аппетита в гипоталамусе и функциями ЖКТ в управлении метаболизмом и ростом [97].

Этот гормон играет важную роль как в регуляции пищевого поведения, так и в регуляции инсулиновой секреции и чувствительности к инсулину. Грелин идентифицирован как эндогенный лиганд для рецепторов соматотропина (GHS). Он функционирует как орексигенный (стимулирующий ап-

петит) сигнал от желудка [98]. Основные эффекты грелина включают: острое снижение чувствительности к инсулину; регуляцию, в антагонистической манере к лептину, синтеза и секреции нескольких нейропептидов в гипоталамусе, а именно повышение аппетита через стимуляцию выработки нейропептида Y (NPY) и агути-пептида (AgRP); стимуляцию секреции контррегулирующих гормонов (кортизол, глюкагон, катехоламины), в основном через центральные механизмы, супрессию секреции адипонектина и инсулина; снижение печеночной чувствительности к инсулину путем блокады печеночной передачи сигнала инсулина на уровне phosphatidylinositol-3-kinase; стимуляцию депонирования жира (адипогенез); повышение активности лактотрофов и кортикотрофов; усиление моторики желудка и секреции соляной кислоты.

Многие исследователи отмечают, что при ожирении уровень грелина значительно ниже натошак, чем у людей с нормальной массой тела, и отрицательно коррелирует с ИМТ, содержанием жира, уровнем инсулина и лептина н/т [99]. Наши данные, как и результаты других исследований, указывают на более значимое повышение лептина и менее выраженное снижение грелина, чем у мужчин [47]. При попытках нормализации веса грелин препятствует его потере, так как потеря веса сопровождается увеличением уровня грелина, который позитивно коррелирует со степенью потери веса [100] и усиливает чувство голода. В постпищевом статусе у большей части пациентов с ожирением не происходит дополнительного снижения его уровня, в отличие от здоровых людей, что, во-первых, может быть признаком развития грелин-резистентности, во-вторых, может способствовать увеличенному потреблению пищи [101].

Логично предположить, что раз первой гормональной реакцией при поступлении пищи на количество и качественный состав нутриентов является секреция инкретинов и грелина, то именно их дисбаланс первичен. Между тем при развитии инсулинорезистентности (повышение НОМА-IR) развивается снижение чувствительности рецепторов ГИП в тканях. Гипотетически последовательность изменений можно выразить в виде схемы, представленной на рис. 3.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ

Как было отмечено в начале, генетическая детерминация имеет значительно меньший вклад в формирование как самого ожирения, так и его метаболических осложнений, чем образ жизни. Очень красивым примером этого являются данные, представленные

в статье Ligthart S, et al. (2021), авторы которой оценили полигенный риск развития СД 2 типа у пациентов с нормальной массой тела и ожирением у 8 243 человек, включенных в исследование ARIC, и 7 428 участников, включенных в Роттердамское исследование (RS)[102], основываясь на полигенной оценке 403 общих вариантов последовательности ДНК, идентифицированных как факторы риска диабета 2 типа [103]. Авторы сначала оценили полигенный риск и распределили обследованных на группы низкого, умеренного и высокого риска. Пожизненный риск развития СД2 среди лиц в возрасте 45 лет составил 22,8 % (95 % ДИ 18,4–27,3) в категории низкого генетического риска; 30,6 % (95 % ДИ 27,9–33,4) в категории промежуточного генетического риска и 35,5 % (95 % ДИ 30,6–40,5) в категории высокого генетического риска в когорте RS и 32,6 % (95 % ДИ 27,8–37,4) в категории низкого генетического риска; 41,1 % (95 % ДИ 38,9–43,2) в категории промежуточного генетического риска и 47,6 % (95 % ДИ 44,3–50,8) в категории высокого генетического риска в когорте ARIC. Участники с ожирением имели более чем в два раза повышенный риск развития диабета по сравнению с людьми с нормальным весом в категориях умеренного и высокого риска. При этом среди участников с высоким генетическим риском нормальный вес был связан с 56 % более низким риском развития диабета в исследовании ARIC и на 55 % более низким риском при RS по сравнению с ожирением.

В исследованиях последних лет молекулярно-генетические исследования самой жировой ткани привлекли к себе внимание. Большинство исследований, как и наши собственные более ранние результаты, демонстрируют более высокую экспрессию гена и мРНК лептина в ПЖТ по сравнению с таковой в ВЖТ у людей с ожирением [77]. У людей без ожирения экспрессия лептина в обоих сайтах ниже [104] или сопоставима [105] с таковой при ожирении. Более высокая экспрессия гена лептина в ПЖТ отмечается у женщин, коррелируя с его уровнем в циркуляции, в отличие от мужчин, что может объясняться особенностями формирования ожирения: для мужчин характерно более раннее и приоритетное накопление жира в ВЖТ с характерным для нее дисбалансом продукции адипокинов [106]. Экспрессия гена и мРНК адипонектина снижена при ожирении в ЖТ, но, в отличие от лептина, изменения его экспрессии более выражены в ВЖТ [107]. Наконец, недавнее исследование, изучившее вклад экспрессии различных адипокинов в отдельных сайтах ЖТ (ВЖТ и ПЖТ) в их уровень в циркуляции, показало, что лишь экспрессия гена лептина в ПЖТ оказывает существенное влияние на его уро-

вень в циркуляции, а значит, может определять его системные эффекты [108].

Между тем проведение полногеномных исследований позволяет обнаружить новые пути реализации механизмов формирования различных фенотипов ожирения, изменения гормонального и биомаркерного фона, причины различий в прогнозе и ответе на терапии. Формирование из огромного числа генов, для которых показана связь с риском развития ожирения, изменением различных метаболических параметров, уже сегодня позволяет сформировать генетические панели, детерминирующие развитие

МЗО или МНО, НУО и СД, АГ, ДЛП с высокой точностью. Подробное описание этих исследований — тема для отдельной статьи.

Представленный в этом обзоре анализ показал, что поддержание метаболического здоровья требует сохранения/восстановления нормальной чувствительности к лептину, ГПП, грелину, что неотделимо от нормализации морфологии ЖТ и чувствительности к инсулину. Поддержание уровня половых гормонов на уровне репродуктивного возраста также способно существенно сдерживать развитие изменений в сторону МНО.

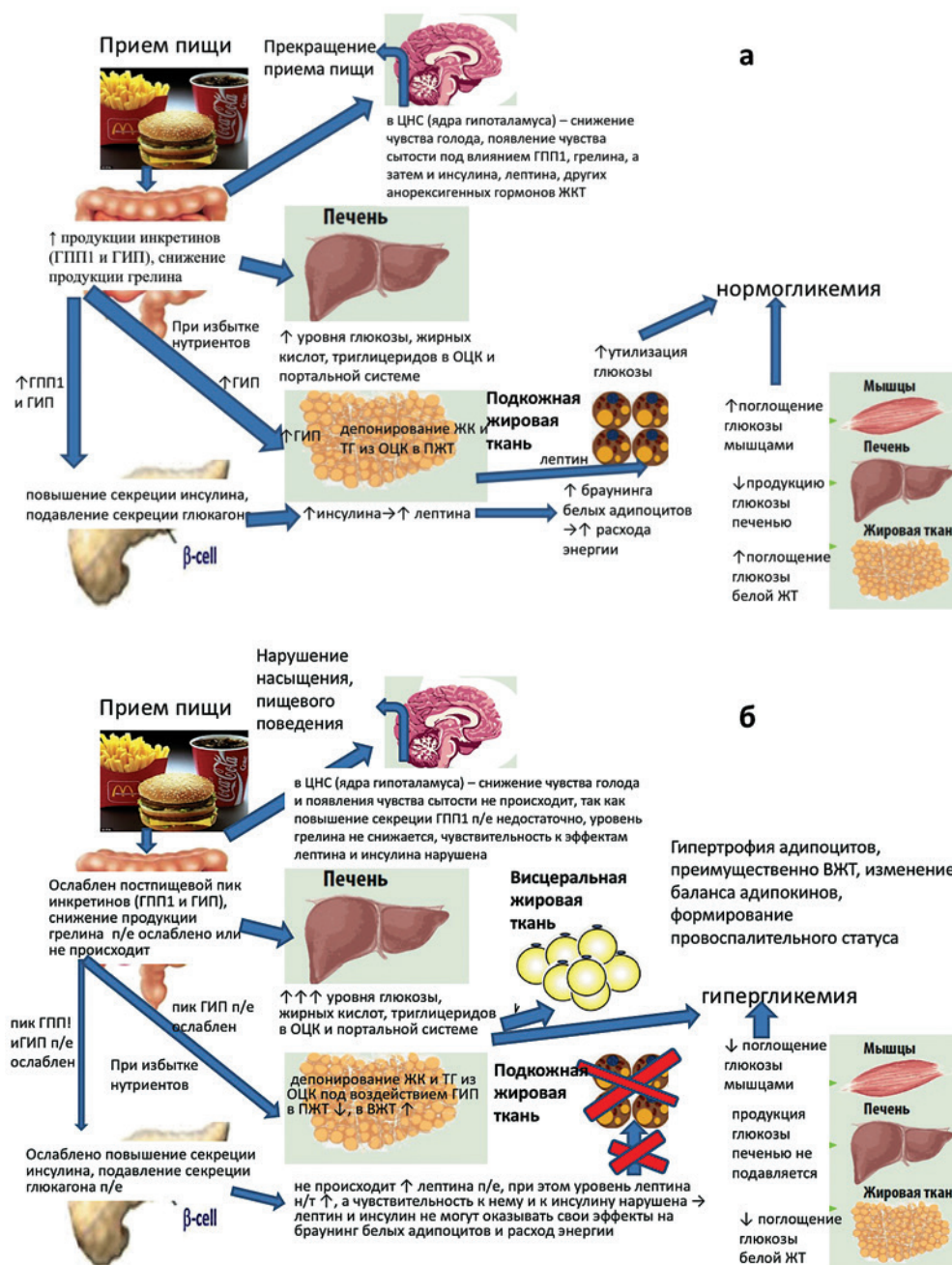


Рис. 3. Регуляция метаболизма нутриентов в норме (а) и при переедании (б)

Оптимальным всегда является вмешательство, направленное на устранение причинных факторов. Как было отмечено в начале данного обзора, ключевыми причинными факторами ожирения и утраты метаболического здоровья являются переизбыток и гиподинамия, которые дополняются нарушениями сна, воздействием социопатогенных факторов внешней среды, стрессом. Тем не менее различия в воздействиях уже сейчас могут быть персонифицированы на основе гендерных различий: ответ на диету с высоким содержанием жира кардинально различается у мужчин и женщин. У мужчин кетогенные диеты вызывают неблагоприятные метаболические изменения (повышение уровня ненасыщенных ЖК и маркеров воспаления), которые не наблюдаются у женщин [109]. Возраст также влияет на выбор вмешательств — выбор терапии в пользу препаратов, замедляющих клеточное старение, таких как метформин, позволяет модулировать скорость этих процессов. Привлечение заместительной терапии половыми гормонами также способно значительно замедлить скорость возрастных изменений. Длительность ожирения, НУО также детерминируют ответ. У пациентов с коротким анамнезом ожирения при снижении массы тела отмечалась нормализация объема адипоцитов, в то время как у пациентов с большой длительностью даже бариатрические вмешательства не позволяли устранить гипертрофические изменения [2]. Снижение веса на 10 % и более и уменьшение содержания ТГ в печени у пациентов с коротким анамнезом (до 6 лет) СД 2 типа позволяло добиться ремиссии СД [110], в то время как при длительности заболевания (более 10 лет) ремиссия маловероятна даже после бариатрических вмешательств.

Будущие направления персонификации терапии ожирения предполагают использование препаратов, таргетно уменьшающих накопление жира в ВЖТ и его избыточное эктопическое накопление. Использование в качестве мишеней активности ангиогенеза, фиброза, модуляцию активности рецепторов/уровня гормонов, вовлеченных в депонирование жира в различных жировых депо, может помочь в решении этих задач. Перспективным представляется модуляция чувствительности к ГИП, резистентность к которому перенаправляет липиды из подкожного в висцеральное депо. Активация браунинга ЖТ с повышением метаболической активности адипоцитов также выглядит привлекательно. Уже сегодня способность влиять на его активность обсуждается у ряда препаратов (арГПП1, глифлозины, редуксин), продемонстрировавших способность не только снижать массу тела, но и улучшать метаболические параметры. Уточнение молекулярно-генетических путей формирования различных

фенотипов ожирения поможет в разработке новых препаратов для индивидуального выбора в терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, et al. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(11):1585–1594. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803326.
2. Morigny P, Bouche J, Arner P, et al. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(5):276–295. DOI: 10.1038/s41574-021-00471-8.
3. Chen GC, Arthur R, Iyengar NM, et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *Eur Heart J*. 2019;40(34):2849–2855. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz391.
4. Laforest S, Labrecque J, Michaud A, et al. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(6):301–313. DOI: 10.3109/10408363.2015.1041582.
5. Tandon P, Wafer R, Minchin JEN. Adipose morphology and metabolic disease. *J Exp Biol*. 2018;221(Pt Suppl 1):jeb164970. DOI: 10.1242/jeb.164970.
6. Hoffstedt J, Arner E, Wahrenberg H, et al. Regional impact of adipose tissue morphology on the metabolic profile in morbid obesity. *Diabetologia*. 2010;53(12):2496–2503. DOI: 10.1007/s00125-010-1889-3.
7. Veilleux A, Caron-Jobin M, Noel S, et al. Visceral adipocyte hypertrophy is associated with dyslipidemia independent of body composition and fat distribution in women. *Diabetes*. 2011;60(5):1504–1511. DOI: 10.2337/db10-1039.
8. Lonn M, Mehlig K, Bengtsson C, et al. Adipocyte size predicts incidence of type 2 diabetes in women. *FASEB J*. 2010;24(1):326–331. DOI: 10.1096/fj.09-133058.
9. Stenkula KG, Erlanson-Albertsson C. Adipose cell size: importance in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(2):284–295. DOI: 10.1152/ajpregu.00257.2017.
10. Jung CH, Lee WJ, Song KH. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *Korean J Intern Med*. 2017;32(4): 611–621. DOI: 10.3904/kjim.2016.259.
11. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero

M, et al. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev.* 2014;15(10):781–790. DOI: 10.1111/obr.12198

12. Bo S, Musso G, Gambino R, et al. Prognostic implications for insulin-sensitive and insulin-resistant normal-weight and obese individuals from a population-based cohort. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(5):962–969. DOI: 10.3945/ajcn.112.040006.

13. Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(3):E506–515. doi: 10.1152/ajpendo.00586.2009.

14. Tang A, Coster ACF, Tonks KT, et al. Longitudinal changes in insulin resistance in normal weight, overweight and obese individuals. *J Clin Med.* 2019;8(5):623. DOI: 10.3390/jcm8050623.

15. Packer M. Differential pathophysiological mechanisms in heart failure with a reduced or preserved ejection fraction in diabetes. *JACC Heart Fail.* 2021;9(8):535–549. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.05.019.

16. Roos V, Elmståhl S, Ingelsson E, et al. Metabolic syndrome development during aging with special reference to obesity without the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2017;15(1):36–43. DOI: 10.1089/met.2016.0082.

17. Zheng R, Liu C, Wang C, et al. Natural course of metabolically healthy overweight/obese subjects and the impact of weight change. *Nutrients.* 2016;8(7):430. DOI: 10.3390/nu8070430.

18. Khan UI, Wang D, Karvonen-Gutierrez CA, et al. Progression from metabolically benign to at-risk obesity in perimenopausal women: a longitudinal analysis of Study of Women Across the Nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2516–2525. DOI: 10.1210/jc.2013-3259.

19. Kabat GC, Wu WY-Y, Bea JW, et al. Metabolic phenotypes of obesity: frequency, correlates and change over time in a cohort of postmenopausal women. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(1):170–177. DOI: 10.1038/ijo.2016.179.

20. Hwang Y-C, Hayashi T, Fujimoto WY, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes.* 2015;39(9):1365–1370. DOI: 10.1038/ijo.2015.75.

21. Bell JA, Hamer M, Sabia S, et al. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(1):101–102. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.077.

22. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2388–2394. DOI: 10.2337/dc12-1971.

23. Zembic A, Eckel N, Stefan N, et al. An empirically derived definition of metabolically healthy obesity based on risk of cardiovascular and total mortality. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e218505. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8505.

24. Stefan N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):616–627. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30110-8.

25. Lotta LA, Wittemans LBL, Zuber V, et al. Association of genetic variants related to gluteofemoral vs abdominal fat distribution with type 2 diabetes, coronary disease, and cardiovascular risk factors. *JAMA.* 2018;320(24):2553–2563. DOI: 10.1001/jama.2018.19329.

26. Neeland IJ, Poirier P, Despres JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation.* 2018;137(13):1391–1406. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617

27. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2105–2120. DOI: 10.1056/NEJMoa0801891

28. Haring HU. Novel phenotypes of prediabetes? *Diabetologia.* 2016;59(9):1806–1818. DOI: 10.1007/s00125-016-4015-3.

29. Lee MJ, Kim E-H, Bae SJ, et al. Protective role of skeletal muscle mass against progression from metabolically healthy to unhealthy phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(1):102–113. DOI: 10.1111/cen.13874.

30. Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist LO, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med.* 2013;19(5):631–634. DOI: 10.1038/nm.3017.

31. Matsushita M, Yoneshiro T, Aita S, et al. Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(6):812–817. DOI: 10.1038/ijo.2013.206.

32. Orava J, Nuutila P, Noponen T, et al. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(11):2279–2287. DOI: 10.1002/oby.20456.

33. Raiko J, Holstila M, Virtanen KA, et al. Brown adipose tissue triglyceride content is associated with decreased insulin sensitivity independent of age and obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(5):516–519. DOI: 10.1111/dom.12433.

34. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol.* 2016;229(2):R67–R81. DOI: 10.1530/JOE-15-0533.

35. Gerst F, Wagner R, Oquendo MB, et al. What role do fat cells play in pancreatic tissue? *Mol Metab.* 2019;25:1–10. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.05.001.

36. Stout MB, Tchkonian T, Kirkland JL. The aging adipose organ: lipid redistribution, inflammation, and cellular senescence. In: *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*, edited by Fantuzzi G, Braunschweig C. New York: Humana.2014;69–80.
37. Mourkioti F, Kratsios P, Luedde T, et al. Targeted ablation of IKK2 improves skeletal muscle strength, maintains mass, and promotes regeneration. *J Clin Invest*. 2006;116(11): 2945–2954. DOI: 10.1172/JCI28721.
38. Karagiannides I, Tchkonian T, Dobson DE, et al. Altered expression of C/EBP family members results in decreased adipogenesis with aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280(6):R1772–1780. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.280.6.R1772.
39. Schipper BM, Marra KG, Zhang W, et al. Regional anatomic and age effects on cell function of human adipose-derived stem cells. *Ann Plastic Surg*.2008;60(5):538–544. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3181723bbe.
40. Stout MB, Justice JN, Nicklas BJ, et al. Physiological aging: links among adipose tissue dysfunction, diabetes, and frailty. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(1):9–19. DOI: 10.1152/physiol.00012.2016.
41. Mack I, BelAiba RS, Djordjevic T, et al. Functional analyses reveal the greater potency of preadipocytes compared with adipocytes as endothelial cell activator under normoxia, hypoxia, and TNFalpha exposure. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(3):735–748. DOI: 10.1152/ajpendo.90851.2008.
42. Tchkonian T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell*. 2010;9(5):667–684. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x.
43. Zhu Y, Tchkonian T, Stout MB, et al. Inflammation and the depot-specific secretome of human preadipocytes. *Obesity (Silver Spring)*.2015;23(5):989–999. DOI: 10.1002/oby.21053.
44. Lumeng CN, Liu J, Geletka L, et al. Aging is associated with an increase in T cells and inflammatory macrophages in visceral adipose tissue. *J Immunol*. 2011;187(12):6208–6216. DOI: 10.4049/jimmunol.1102188.
45. Xu M, Palmer AK, Ding H, et al. Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age. 2015;4:e12997. DOI: 10.7554/eLife.12997.
46. Lee PG, Halter JB. The pathophysiology of hyperglycemia in older adults: clinical considerations. *Diabetes Care*. 2017;40(4): 444–452. DOI: 10.2337/dc16-1732.
47. Babenko AY, Matveev GA, Alekseenko TI, et al. Interrelations of components of metabolic syndrome with the level of the hormones involved in regulation of adipose tissue metabolism. *Arterial Hypertension*. 2019;25(6):639–652. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652.
48. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, et al. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology*. 2003;144(11):5081–5088. DOI: 10.1210/en.2003-0741.
49. Buvat J, Maggi M, Guay A, et al. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med*. 2013;10(1):245–284. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02783.x.
50. Childs GV, Odle AK, MacNicol MC, et al. The importance of leptin to reproduction. *Endocrinology*. 2021;162(2):bqaa204. DOI: 10.1210/endo/bqaa204.
51. Gavin KM, Cooper EE, Raymer DK, et al. Estradiol effects on subcutaneous adipose tissue lipolysis in premenopausal women are adipose tissue depot specific and treatment dependent. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(11):1167–1174. DOI: 10.1152/ajpendo.00023.2013.
52. Clegg DJ, Brown LM, Woods SC, et al. Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin. *Diabetes*. 2006;55(4):978–987. DOI: 10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1339.
53. Musatov S, Chen W, Pfaff DW, et al. Silencing of estrogen receptor alpha in the ventromedial nucleus of hypothalamus leads to metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(7):2501–2506. DOI: 10.1073/pnas.0610787104.
54. Petersen EW, Carey AL, Sacchetti M, et al. Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(1):E155–E162. DOI: 10.1152/ajpendo.00257.2004.
55. Nookaew I, Svensson P-A, Jacobson P, et al. Adipose tissue resting energy expenditure and expression of genes involved in mitochondrial function are higher in women than in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):E370–E378. DOI: 10.1210/jc.2012-2764.
56. Kolb H, Kempf K, Röhling M, et al. Insulin: too much of a good thing is bad. *BMC Medicine*. 2020;18(1):224. DOI: 10.1186/s12916-020-01688-6.
57. Schnurbein J, Manzoor J, Brandt S, et al. Leptin is not essential for obesity-associated hypertension. *Obes Facts*. 2019;12(4):460–475. DOI: 10.1159/000501319.
58. Pereira S, Cline DL, Glavas MM, et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. *Endocr Rev*. 2021;42(1):1–28. DOI: 10.1210/endo/bnaa027.
59. Mittendorfer B, Horowitz JF, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin treatment does not improve insulin action in obese subjects with type 2 diabetes.

- Diabetes. 2001;60(5):1474–1477. DOI: 10.2337/db10-1302.
60. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996;348(9021):159–161. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)03173-x.
 61. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest*. 1996;97(5):1344–1347. DOI: 10.1172/JCI118551.
 62. Barr VA, Malide D, Zarnowski MJ, et al. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. *Endocrinology*. 1997;138(10):4463–4472. DOI: 10.1210/endo.138.10.5451.
 63. Saladin R, DeVos P, Guerre-Millo M, et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*. 1995;377(6549):527–529. DOI: 10.1038/377527a0.
 64. Dodd GT, Descherf S, Loh K, et al. Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. *Cell*. 2015;160(1-2):88–104. DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.022.
 65. Sobhani I, Bado A, Vissuzaine C, et al. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. 2000;47(2):178–183. DOI: 10.1136/gut.47.2.178.
 66. Sobhani I, Buyse M, Goiot H, et al. Vagal stimulation rapidly increases leptin secretion in human stomach. *Gastroenterology*. 2002;122(2):259–263. DOI: 10.1053/gast.2002.31385.
 67. Martin RL, Perez E, He YJ, et al. Leptin resistance is associated with hypothalamic leptin receptor mRNA and protein downregulation. *Metabolism*. 2000;49(11):1479–1484. DOI: 10.1053/meta.2000.17695.
 68. Zhang Y, Olbort M, Schwarzer K, et al. The leptin receptor mediates apparent autocrine regulation of leptin gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;240(2):492–495. DOI: 10.1006/bbrc.1997.7622.
 69. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79–83. DOI: 10.1006/bbrc.1999.0255.
 70. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005;96(9):939–949. DOI: 10.1161/01.RES.0000163635.62927.34.
 71. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;301(4):1045–1050. DOI: 10.1016/s0006-291x(03)00090-1.
 72. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*. 2003;52(4):942–947. DOI: 10.1507/endocrj.K07-032.
 73. Hattori Y, Akimoto K, Gross SS, et al. Angiotensin-II-induced oxidative stress elicits hypoadiponectinaemia in rats. *Diabetologia*. 2005;48(6):1066–1074. DOI: 10.1007/s00125-005-1766-7.
 74. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56(4):901–911. DOI: 10.2337/db06-0911.
 75. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002;8(7):731–737. DOI: 10.1038/nm724.
 76. Kim J-Y, Van De Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest*. 2007;117(9):2621–2637. DOI: 10.1172/JCI31021.
 77. Vasileva LB, Artemyeva MS, Ma Y, et al. The effect of obesity, impaired carbohydrate metabolism and bariatric surgery on adiponectin and leptin mRNA levels in different adipose tissue depots. *Arterial Hypertension*. 2019;25(5):568–576. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-568-576.
 78. Anandhakrishnan A, Korbonits M. Glucagon-like peptide-1 in the pathophysiology and pharmacotherapy of clinical obesity. *World J Diabetes*. 2016;7(20):572–598. DOI: 10.4239/wjd.v7.i20.572.
 79. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, et al. Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:17. DOI: 10.1186/1475-2840-9-17.
 80. Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ. Glucagon-like peptide-1: glucose homeostasis and beyond. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:535–559. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021113-170315.
 81. Møller CL, Vistisen D, Færch K, et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Is Associated With Lower Low-Density Lipoprotein But Unhealthy Fat Distribution, Independent of Insulin: The ADDITION-PRO Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):485–493. DOI: 10.1210/jc.2015-3133.
 82. Gasbjerg LS, Gabe MBN, Hartmann B, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor antagonists as anti-diabetic agents. *Peptides*. 2018;100:173–181. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.11.021.
 83. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4753–47538. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7885.

84. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):881–887. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7190.
85. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes.* 2002;51(1):124–129. DOI: 10.2337/diabetes.51.1.124.
86. Volante M, Allia E, Gugliotta P, et al. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1300–1308. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8279.
87. Wierup N, Svensson H, Mulder H, et al. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept.* 2002;107(1-3):63–69. DOI: 10.1016/s0167-0115(02)00067-8.
88. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656–660. DOI: 10.1038/45230.
89. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J.* 2004;18(3):439–456. DOI: 10.1096/fj.03-0641rev.
90. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett.* 2000;486(3):213–216. DOI: 10.1016/s0014-5793(00)02308-5.
91. Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzalez LC, et al. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology.* 2002;143(2):717–725. DOI: 10.1210/endo.143.2.8646.
92. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology.* 2001;142(2):788–794. DOI: 10.1210/endo.142.2.7987.
93. Hattori N, Saito T, Yagyu T, et al. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4284–4291. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7866.
94. Pinkney J, Williams G. Ghrelin gets hungry. *Lancet.* 2002;359(9315):1360–1361. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08387-3.
95. Lee H-M, Wang G, Englander EW, et al. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology.* 2002;143(1):185–190. DOI: 10.1210/endo.143.1.8602.
96. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, et al. Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;281(5):1220–1225. DOI: 10.1006/bbrc.2001.4518.
97. Lindqvist A, Erlanson-Albertsson C. Fat Digestion and its Role in Appetite Regulation and Energy Balance -The Importance of Enterostatin and Tetrahydrolipstatin. *Curr Med Chem — Central Nervous System Agents.* 2003;3:157–175. DOI: 10.2174/1568015033477712.
98. Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from stomach. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(8):551–560. DOI: 10.1038/35086018.
99. Tschoop M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes.* 2001;50(4):707–709. DOI: 10.2337/diabetes.50.4.707.
100. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):203–206. DOI: 10.1046/j.0300-0664.2001.01456.x.
101. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, et al. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2984–2987. DOI: 10.1210/jcem.87.6.8738.
102. Ligthart S, Hasbani NR, Ahmadizar F, et al. Genetic susceptibility, obesity and lifetime risk of type 2 diabetes: The ARIC study and Rotterdam Study. *Diabet Med.* 2021;38(10):e14639. DOI: 10.1111/dme.14639.
103. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet.* 2018;50(11):1505–1513. DOI: 10.1038/s41588-018-0241-6.
104. Tinahones FJ, Coín-Aragüez L, Mayas MD, et al. Obesity-associated insulin resistance is correlated to adipose tissue vascular endothelial growth factors and metalloproteinase levels. *BMC Physiol.* 2012;12:4. DOI: 10.1186/1472-6793-12-4.
105. Tsiotra PC, Boutati E, Dimitriadis G, et al. High insulin and leptin increase resistin and inflammatory cytokine production from human mononuclear cells. *Biomed Res Int.* 2013;2013:487081. DOI: 10.1155/2013/487081.
106. Pereira-Fernandes A, Dirinck E, Dirtu AC, et al. Expression of obesity markers and Persistent Organic Pollutants levels in adipose tissue of obese patients: reinforcing the obesogen hypothesis? *PLoS One.* 2014;9(1):e84816. DOI: 10.1371/journal.pone.0084816.
107. Cano-Martínez LJ, Marroquín C, Coral-Vázquez RM, et al. Expression of adipokines and their receptors in adipose tissue of women with class 3 obesity with or without hypertension. *Gene.* 2019;702:148–152. DOI: 10.1016/j.gene.2019.03.070.

108. Konigorski S, Janke J, Drogan D, et al. Prediction of circulating adipokine levels based on body fat compartments and adipose tissue gene expression. *Obes Facts*. 2019;12(6):590–605. DOI: 10.1159/000502117.

109. Morselli E, Fuente-Martin E, Finan B, et al. Hypothalamic PGC-1 α protects against high-fat diet exposure by regulating ER α . *Cell Rep*. 2014;9(2):633–645. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.09.025.

110. Taylor R. Calorie restriction for long-term remission of type 2 diabetes. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(1):37–42. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-1-37.

Информация об авторах:

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., руководитель НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Голикова Татьяна Игоревна, младший научный сотрудник НИЛ предиабета и других метаболических нарушений НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины».