



Проф. А.Н. Корж

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Кафедра общей практики-семейной медицины

Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и лечения ожирения

Ожирение является одним из самых распространенных и дорогостоящих хронических заболеваний во всем мире. Отсутствие эффективных вариантов долгосрочного снижения веса увеличивает масштаб этой проблемы [1]. В зависимости от тяжести ожирения продолжительность жизни пациента с избыточным весом и ожирением сокращается от 4 до 10 лет [2, 3].

Ожирению подвержены практически все социальные слои общества, захватывая самые разные возрастные группы: от раннего детства и до глубокой старости. Наиболее резкое увеличение числа случаев ожирения среди молодого населения еще более повышает стратегическую значимость этой патологии.

Многочисленные исследования последних лет идентифицировали ожирение как ключевую причину развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), метаболического синдрома (МС) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые относятся к наиболее значимым проблемам здравоохранения большинства стран мира [1, 4]. ССЗ и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него. Пациенты с МС подвержены двукратному риску ССЗ и пятикратному риску развития СД2 [5, 6]. Очевидно, что комплексное медикаментозное и немедикаментозное лечение метаболических нарушений, ожирения и коррекции избыточной массы тела является актуальнейшей задачей как для пациента, так и для врача.

Определение ожирения

Американская медицинская ассоциация (АМА) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признают ожирение заболеванием, основываясь на его метаболических и гормональных особенностях, среди которых нарушение регуляции аппетита, нарушенный энергетический баланс и эндокринная дисфункция [7]. Основными факторами риска внеш-

ней среды являются потребление ультраобработанных пищевых продуктов и сидячий образ жизни. До сих пор именно изменение образа жизни (рациона питания и физической активности) считают основным в коррекции ожирения.

Безусловно, ожирение можно рассматривать как избыточное поступление калорий с последующей гипертрофией и гиперплазией адипоцитов, соответственно, снижением чувствительности к инсулину, повышенным липолизом с увеличением концентрации свободных жирных кислот и провоспалительных цитокинов, что определяет липоглюкозотоксичность. Избыточное накопление жира в брюшной полости и печени (неалкогольная жировая болезнь печени) тесно связано с ухудшением прогноза по лидирующей заболеваемости и смертности, а именно с кардиометаболическим риском (КМР) [8]. Под КМР понимают повышенную склонность к ССЗ (инсульту, инфаркту миокарда и заболеваниям периферических артерий) и обменным нарушениям, таким как СД2 [9].

В подобной ситуации чрезвычайную важность приобретают биологические и медицинские аспекты проблемы. При этом характеристика ожирения как избытка жировой массы тела, сложности ее точной количественной оценки, требующей применения не широкодоступных методов (например, магнитно-резонансной томографии или двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии), мешают попыткам прийти к более конкретному определению [10]. Более того, выявлены этнические особенности накопления жира. Так, ожирение в азиатских популяциях характеризуется более высоким уровнем жира в организме и меньшей массой скелетных мышц при том же или более низком индексе массы тела (ИМТ) по сравнению с европейцами, что послужило основанием для выделения фенотипа «высокий уровень жира в организме, нормальный ИМТ и низкая мышечная масса» [11].

В определении ожирения как хронического психосоматического заболевания, обусловленного взаимодействием многочисленных генетических факторов и факторов окружающей среды [11], подчеркивается комплексный характер проблемы, включающий психологические, медицинские, социальные, физические и экономические аспекты.

Патогенетические механизмы ожирения

Согласно позиции Эндокринного общества (Endocrine Society Scientific Statement, 2017), попытка интеграции молекулярных и генетических факторов, особенностей развития, поведения и влияния окружающей среды представляет существенную проблему, препятствуя всестороннему пониманию патогенеза ожирения [10]. Патогенетическое определение ожирения должно включать данные о нейробиологии пищевого поведения, психологии пищевого вознаграждения, метаболическом воздействии конкретных питательных веществ и изменении физической активности, а также данные генетики, эпигенетики и биологии развития, имеющих отношение к контролю энергетического баланса, и влияние воздействия переменных факторов окружающей среды, начиная от химических веществ, разрушающих эндокринную систему, и заканчивая социально-экономическими факторами [10]. При анализе этой информации также следует помнить ключевой вопрос: факторы, вызывающие ожирение в эксперименте, аналогично ли действуют у человека? И самое главное: важны убедительные доказательства не только патогенеза накопления, но и поддержания избыточной массы жира в организме. Именно последнее обстоятельство серьезно препятствует эффективному лечению ожирения и объясняет длительность этого процесса.

В процессе осознания новых данных о механизмах формирования ожирения постепенно складывается концепция неизбежности медикаментозного либо хирургического вмешательства. Так, Ochner C.N. et al. (2015) считают, что при лечении ожирения простых рекомендаций по изменению образа жизни недостаточно, поскольку при ограничении калоража включаются сформировавшиеся биологические механизмы адаптации к избыточной массе тела, стимулируя аппетит [12]. С этим согласуется мнение Sinclair P. et al. (2018), определяющих ожирение как хроническое подкорковое заболевание головного мозга, поскольку в его этиологии присутствует важный нейрофизиологический компонент вследствие изменений в функционировании областей мозга, контролирующих прием пищи и вознаграждение [13].

У лиц с ожирением определяется наличие функционального дефицита многих гормонов, которые должны повышаться после еды; рецепторы этих гормонов находятся в мозге, а кишечник передает сообщения о сытости в мозг через блуждающий нерв [14]. Это представление интерпретирует ось: «кишечник — головной мозг — печень», схематически отражая предложение «внедрить мультимодальную стратегию лечения, которая может включать использование медикаментов, блокаду блуждающего нерва

или хирургическое вмешательство в зависимости от ситуации, вместо того чтобы просто настаивать на диете» [12].

В регуляции оси важную роль играет кишечная микробиота [15]. В толстой кишке здорового человека доминирующий тип микробиоты, Firmicutes и Bacteroidetes, вырабатывают короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), которые влияют на энергетический гомеостаз и регулируют метаболизм глюкозы и липидов в различных тканях. Кроме того, свободные КЖК могут пересекать гематоэнцефалический барьер и оказывать на мозг различные физиологические эффекты. Среди них контроль высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) инкретинов («гормонов сытости»): холецистокинина, глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и пептида YY; также воздействие на экспрессию аноректических нейропептидов: проопиомеланокортина (РОМС), нейропептида Y (NPY) и других в орексигенных нейронах гипоталамуса [16]. Грелин, «гормон голода», секретируется в ЖКТ и регулирует аппетит, связываясь с рецепторами в гипоталамусе. Лептин, секретируемый адипоцитами гормон, противостоит действию грелина и регулирует расход энергии также через рецепторы в гипоталамусе. Полиморфизмы генов, кодирующих эти два гормональных рецептора, коррелируют с ожирением и СД2 [17].

Кроме того, активация гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной оси может вызывать изменения в кишечной флоре и кишечном эпителии [17]. В целом связь оси кишечника с мозгом двунаправленная и важна для поддержания метаболического гомеостаза.

Получены данные о том, что микробиота ЖКТ является детерминантой развития не только ожирения, но и его метаболического профиля [18]. Принципиально важно, что микробиота обладает также антиинфекционной и иммуномодулирующей активностью. Поэтому метаболические расстройства через эти механизмы тесно связаны с системным воспалением, ожирением, инсулинорезистентностью (ИР) и дислипидемией, что имеет глубокие последствия для здоровья, учитывая рост ожирения и МС.

Итак, эволюционно ЖКТ человека как всеядного существа развивался в тесной взаимосвязи с динамической микробиотой и сложной сезонной и региональной диетой, в результате чего образовалась прочная и гибкая система, тесно связанная между собой несколькими нейроэндокринными осями с различными органами. Ось «кишечник — головной мозг — печень» дает представление о сложности и двунаправленности этих взаимосвязей: как от «периферии» к «центру», так и наоборот, в развитии метаболических дисфункций в комплексе с ожирением. Таким образом, адекватные стратегии лечения необходимо разрабатывать на основе знаний об этиопатогенезе заболевания, основываясь на доказательной базе.

С учетом тесной связи КМР с ожирением возникает вопрос: что является первоочередным в лечении ожирения: снижение веса как самоцель или регуля-

ция метаболических процессов? Этот вопрос усложняется попыткой разделения ожирения на «метаболически здоровое» (МЗО) и «метаболически нездоровое» (МНО).

Общепринятого определения МЗО не существует; использовались разные показатели, критерии включения и/или пороговые значения для определения фенотипов метаболического ожирения с этническими, географическими, экологическими особенностями [19]. Тем не менее подходы к его выделению тесно связаны с идеологией МС, который диагностируют при наличии трех и более основных компонентов. МЗО определяют при наличии 0—2 компонентов МС либо при наличии инсулинорезистентности, оцененной с помощью индекса НОМА-IR [20]. В этих вариантах под МЗО понимают не метаболически здоровых, а имеющих меньше метаболических нарушений в сравнении с МС. При таком подходе около 50% людей с ожирением «метаболически здоровы», когда «здоровый» определяется как отсутствие МС (то есть его трех обязательных диагностических параметров), тогда как только около 5% метаболически здоровы, когда «здоровый» определяется как отсутствие любых компонентов МС при нормальном НОМА-IR [20].

В течение долгого времени роль жировой ткани (ЖТ) недооценивалась, и её считали просто органом хранения. В настоящее время адипоциты признаны как эндокринный орган, необходимый для регуляции системного энергетического гомеостаза, а дисфункция ЖТ является центральным механизмом развития различных осложнений ожирения. При «метаболически нездоровом» ожирении (МНО) емкость накопления подкожного жирового депо, самого большого хранилища белой ЖТ, ограничена, и дальнейшая перегрузка калориями приводит к накоплению жира в эктопических тканях и висцеральных жировых отложениях (печени, скелетных мышцах, сердце), что определяют как «липотоксичность» [21]. Чрезмерное эктопическое накопление липидов может приводить, по гипотезе расширяемости жировой ткани, к влиянию этих липидов на ИР и функцию митохондрий [22], а также к хроническому субклиническому воспалению [21], с большей степенью его выраженности в висцеральных депо белой ЖТ [23].

Установлено, что ожирение характеризуется нарушением врожденного и приобретенного иммунитета, центральным и периферическим метавоспалением. В отличие от классической симптоматики острого воспаления, метавоспаление, обусловленное ожирением, обладает рядом специфических особенностей и тканеспецифичностью как в жировой и мышечной ткани, так и кишечнике, поджелудочной железе, печени и головном мозге.

Несмотря на то, что лица с МЗО, в отличие с МНО, относительно защищены от хронических заболеваний, у них повышен риск развития связанных с ожирением заболеваний по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела [24]. Риск развития кардиометаболических заболеваний у лиц с жи-

рением напрямую связан с количеством и серьезностью метаболических нарушений. По сути, МС является прелюдией к СД2 и другим метаболическим проблемам. При этом МЗО может быть промежуточным состоянием для МНО; для выяснения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования [19]. Поэтому в терапии ожирения крайне важно достижение метаболического контроля с целью снижения риска развития осложнений.

Трудно сказать, что первично — ИР или ожирение. ИР характеризуется гиперинсулинемией. Гиперпродукция инсулина развивается компенсаторно при сниженной чувствительности организма к инсулину с целью преодоления низкой чувствительности. А инсулин помимо сахароснижающего эффекта обладает выраженным антилипидогенным действием, препятствующим распаду жира.

ИР — это ключевое звено в формировании и развитии многочисленных осложнений ожирения. Но сегодня почему-то врачи все эти состояния рассматривают не как осложнения ожирения, а как заболевания, которые ассоциированы с ожирением. Например, СД2, гипертоническая болезнь. Ожирение стоит в конце формулировки диагноза в качестве фонового заболевания. В действительности все эти патологические состояния возникают вследствие ожирения. Это доказывает то обстоятельство, что успешное лечение ожирения приводит к нивелированию названных заболеваний. Ожирение практически всегда сопровождается дислипидемией. Это состояние повышает индекс атерогенности, который ответственен за раннее старение — состояние, при котором биологический возраст организма превышает паспортный.

Если широко посмотреть на такие коморбидные состояния, как дислипидемия, артериальная гипертензия, СД2, подагра, синдром поликистозных яичников, бесплодие, андрогендефицитные состояния у мужчин, эректильная дисфункция и ряд других, можно понять, что всех их объединяет избыточная масса тела. А непосредственным механизмом, отвечающим за столь масштабные изменения в организме, является ИР, которая наблюдается более чем у 80% лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Современные подходы к профилактике и терапии ожирения

Основа мероприятий по коррекции массы тела — изменение образа жизни, повышение физической активности и изменение диеты с целью достижения баланса между потреблением и расходом энергии. Снижение массы тела сопровождается повышением чувствительности тканей к инсулину, улучшением метаболизма липидов, устранением латентного воспаления, снижением артериального давления и, соответственно, играет важнейшую роль в профилактике ассоциированных заболеваний и снижении риска осложнений.

Терапия ожирения может замедлить развитие диабета и может быть одним из ключевых факторов в лечении СД2. Так, каждый 1 кг снижения массы

тела сопровождается уменьшением уровня гликозилированного гемоглобина HbA1c на 0,1% [25]; а снижение на 10% сокращает риски развития СД2 в будущем на 80% [26]. Данные исследования ТОНР (Trials of Hypertension Prevention) со средним периодом наблюдения 23 года показали долгосрочный положительный эффект преднамеренного снижения массы тела на общую смертность [27].

Что касается хирургического лечения, сегодня очень широко и активно внедряются бариатрические вмешательства, но они преимущественно показаны в случаях чрезмерного, патологического ожирения. Когда ИМТ приближается к 40 или выше, бариатрическая или, точнее, метаболическая хирургия проводится по жизненным показаниям. В более легких случаях показана медикаментозная терапия.

История медикаментозной терапии ожирения — одна из самых драматичных страниц современной медицины. Большое количество лекарственных препаратов для лечения ожирения, которые выходили на рынок, вскоре с него отзывались из-за возникновения нежелательных побочных эффектов. Эти препараты преимущественно относились к средствам центрального действия, аноректикам. Их эффекты в отношении снижения аппетита реализовывались через центральные структуры, когда модуляция различных структур в ЦНС давала определенные нежелательные эффекты. В этом причина их отзыва.

При этом необходимо помнить о сложности и многокомпонентности патогенеза ожирения. Представление о роли центральных звеньев патогенеза ожирения определяет необходимость коррекции пищевого поведения, что облегчает изменение образа жизни с надеждой на формирование и закрепление новых пищевых привычек. Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения, следует помнить о высокой степени сердечно-сосудистого риска у больных с ожирением и учитывать влияние на него лекарственных средств, особенно препаратов центрального действия, таких как бенфлуорекс, римонабант, сибутрамин.

Фармакотерапия должна быть максимально безопасной и помогать пациентам придерживаться комплаенса, уменьшить связанные с ожирением риски для здоровья и улучшить качество жизни. Она также призвана помогать предупредить развитие сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением (например, атеросклероза, артериальной гипертензии, СД2 и пр.). Эффективность фармакотерапии следует оценивать после 3 мес. терапии. Если достигнуто удовлетворительное снижение массы тела (> 5% у лиц, не страдающих диабетом, и > 3% у лиц с диабетом), то лечение продолжают; в противном случае (отсутствие ответа на лечение) препараты отменяют, возможна смена терапии, назначение хирургического лечения [28, 29].

Лекарственные средства для снижения веса подразделяются на группы препаратов центрального, периферического и комбинированного действия.

Отмечаются участвовавшие случаи приема гормонов щитовидной железы для уменьшения массы

тела. Врачи все чаще имеют дело с лекарственной зависимостью по отношению к большой группе других препаратов, содержащих гормоны коры надпочечников и различные их модификации. Навязчивая идея самосовершенствования и создания идеальной фигуры примерно в половине случаев приводит к развитию анорексии (отсутствие желания есть).

Стратегия воздействия на метаболические процессы может быть направлена на абсорбционные механизмы, оказывающие влияние на процессы пищеварения и усвоения питательных веществ. Подобный механизм лежит в основе действия орлистата — лекарственного препарата, действующего не системно, а только в пределах ЖКТ.

Однако ИР как «перекресток» практически всех патогенетических «путей» ожирения с его метаболическими, энергетическими, гемодинамическими, воспалительными звеньями дополнительно привлекает внимание к метформину.

Метформин обладает рядом плейотропных эффектов, обуславливающих возможность применения препарата при МС, ожирении, стеатогепатозе, дементных расстройствах, нарушениях фертильности у мужчин и женщин. Важно, что многие из предположительных новых мишеней тесно ассоциированы с ожирением.

Важной точкой приложения действия метформина является ЖКТ, где препарат способен изменять не только всасывание глюкозы, но и микрофлору кишечника. С учетом тесной связи микробиоты с ожирением и СД2 сформулирована концепция «метаболической инфекции», в соответствии с которой микробиота способствует развитию воспалительных процессов в жировой ткани. Метформин изменяет состав кишечной микробиоты, усиливая рост некоторых бактерий, таких как *Akkermansia muciniphila*, *Escherichia* spp. или *Lactobacillus*, и путем снижения уровня некоторых других, таких как *Intestinibacter*. Исследования *in vitro* также продемонстрировали прямое действие метформина на рост *A. muciniphila* и *Bifidobacterium adolescentis* [30]. Модулируя микробиоту и вследствие этого регулируя Т-клеточный и цитокиновый механизмы, препарат снижает ИР и субклиническое воспаление. Показано влияние метформина на метавоспаление, в том числе нейровоспаление [31].

Итак, согласно современным данным, метформин способен влиять на целый ряд патогенетических звеньев МС и ожирения. Назначение метформина клинически значимо для метаболического здоровья, но минимальная динамика снижения веса на его фоне (1—5 кг в год) не позволяет использовать препарат в качестве монотерапии для лечения ожирения.

Сибутрамин — препарат центрального действия с более чем 20-летним опытом применения. Влияя на аппетит, потребление пищи и расход энергии путем ингибирования обратного захвата прежде всего норадреналина, а также серотонина и, в меньшей степени, дофамина, препарат интегрально контролирует энергетический гомеостаз — ключевой фактор снижения веса [32]. Препарат оказывает влияние на

структуры центральной нервной системы, задействованные в регуляции как гомеостатического, так и гедонистического контроля энергообмена. Прием сибутрамина в течение 6 месяцев обеспечивает снижение веса на 10—14 кг [33], причем четко установлено, что наибольшие результаты достигаются при длительной терапии (более 6 месяцев).

В концептуальном обзоре в 2020 г. Chen K.Y. et al. подчеркивают, что современные проблемы фармакотерапии ожирения принципиально обусловлены борьбой с сильным эволюционным стремлением сохранить запасы калорий, что тесно связано с энергетическим дисбалансом, лежащим в основе заболевания. Поэтому стимулирование термогенеза является одним из перспективных направлений в терапии ожирения. Только недавно стало известно, что бурая жировая ткань функционирует и во взрослом возрасте [34]. Это открытие, а также возможности трансдифференциации белой жировой ткани в бежевую сделало термогенные адипоциты объектом пристального внимания исследователей как потенциальной мишени фармакотерапии ожирения. Активация бурой жировой ткани способствует окислению липидов, повышению утилизации глюкозы. Экспериментальные исследования показали, что сибутрамин повышает активность бурой жировой ткани у грызунов в 18 раз. Усиление термогенеза на фоне применения сибутрамина устраняет характерное при снижении массы тела замедление скорости основного обмена, что вносит дополнительный вклад в достижение отрицательного энергобаланса. Также рекрутирование и метаболическая активация

коричневых и бежевых адипоцитов тесно связаны с состоянием углеводного и жирового обмена [35].

Выводы

Высокая распространенность ожирения, определяющая его коморбидный характер, диктует необходимость уточнения принципов и вариантов не только лечения, но и профилактики. В процессе активного изучения многокомпонентный патогенез ожирения с важной ролью различных отделов головного мозга определяет целесообразность комбинации фармакотерапии и вмешательства в образ жизни. При этом следует сосредоточиться на коррекции метаболических отклонений, тесно связанных с ожирением.

В фармакотерапии ожирения коррекция веса является важным компонентом и позволяет уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений, улучшить качество жизни и прогноз. Правильное сочетание всех видов терапевтических воздействий, индивидуальный подход, а также критическая оценка возможных и вероятных побочных эффектов в каждом конкретном случае помогает решить проблему ожирения.

Сегодня не вызывает сомнений, что при снижении веса можно улучшить течение сахарного диабета 2 типа. Известно также, что снижение массы тела приводит к снижению систолического артериального давления. Поэтому борьба с ожирением — это улучшение не только общего состояния пациента, это еще и большая экономическая выгода, потому что снижаются дозы препаратов или пропадает необходимость в гипотензивных, антидиабетических и антигипертензивных лекарственных средствах.

Список использованной литературы

1. Snow V, Barry P, Fitterman N et al. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2005, 142(7): 525-31.
2. Lau DC, Douketis JD, Morrison KM et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *CMAJ*, 2007, 176: S1-S13.
3. Finucane M, Stevens G, Cowan M et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*, 2011, 377: 557-567.
4. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.*, 2014, 63(25_PA): 2985-3023. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.004.
5. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) The European Society of Cardiology 2012. *Eur Heart J*, 2013, 34: 3035-3087.
6. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevisan FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood-pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension*, 2007, 49: 40-47.
7. Aguilera C., Labbé T., Busquets J., Venegas P., Neira C., Valenzuela A. Obesity: risk factor or primary disease? *Rev Med Chil*. 2019;147(4):470—474. doi: 10.4067/S0034-98872019000400470.
8. Misra A., Jayawardena R., Anoop S. Obesity in South Asia: Phenotype, Morbidities, and Mitigation. *Curr Obes Rep*. 2019;8(1):43—52. doi: 10.1007/s13679-019-0328-0.
9. Bodhini D., Mohan V. Mediators of insulin resistance & cardiometabolic risk: Newer insights. *Indian J Med Res*. 2018;148(2):127—129. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_969_18.
10. Schwartz M.W., Seeley R.J., Zeltser L.M., Drewnowski A., Ravussin E., Redman L.M. et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2017;38(4):267—296. doi: 10.1210/er.2017-00111.
11. McIntyre A. Burden of illness review of obesity: are the true costs realised? *RSPH*. 1998;118(2):76—84. doi: 10.1177/146642409811800207.
12. Ochner C.N., Tsai A.G., Kushner R.F., Wadden T.A. Treating obesity seriously: when recommendations for lifestyle change confront biological adaptations. *Lancet. Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):232—234. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00009-1.

13. Sinclair P., Docherty N., le Roux C.W. Metabolic Effects of Bariatric Surgery. *Clin Chem.* 2018;64(1):72–81. doi: 10.1373/clinchem.2017.272336.
14. Nainggolan L. Obesity as a “Brain Disease,”; a Driver for New Therapies. 22nd European Congress on Obesity. 2015. Available at: <https://www.med-science.com/viewarticle/844410>.
15. Luo C., Wang X., Huang H., Mao X., Zhou H., Liu Z. Effect of Metformin on Antipsychotic-Induced Metabolic Dysfunction: The Potential Role of Gut-Brain Axis. *Front Pharmacol.* 2019;10:371. doi: 10.3389/fphar.2019.00371.
16. Bauer P.V., Hamr S.C., Duca F.A. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(4):737–755. doi: 10.1007/s00018-015-2083-z.
17. Petra A.I., Panagiotidou S., Hatzigelaki E., Stewart J. M., Conti P., Theoharides T.C. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther.* 2015;37(5):984–995. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.04.002.
18. Hills R.D. Jr., Pontefract B.A., Mishcon H.R., Black C.A., Sutton S.C., Theberge C.R. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients.* 2019;11(7):1613. doi: 10.3390/nu11071613.
19. Liu C., Wang C., Guan S., Liu H., Wu X., Zhang Z. et al. The Prevalence of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria. *Obes Facts.* 2019;12(1):78–90. doi: 10.1159/000495852.
20. Smith G.I., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 2019;129(10):3978–3989. doi: 10.1172/JCI129186.
21. Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G.A. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2358. doi: 10.3390/ijms20092358.
22. Brøns C., Grunnet L.G. Mechanisms in endocrinology: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: a causal mechanism or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):R67–R78. doi: 10.1530/EJE-16-0488.
23. Hwang I., Kim J.B. Two Faces of White Adipose Tissue with Heterogeneous Adipogenic Progenitors. *Diabetes Metab J.* 2019;43(6):752–762. doi: 10.4093/dmj.2019.0174.
24. Ye J., Kraegen T. Insulin resistance: central and peripheral mechanisms. The 2007 Stock Conference Report. *Obes Rev.* 2008;9(1):30–34. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00402.x.
25. Gummesson A., Nyman E., Knutsson M., Karpefors M. Effect of weight reduction on glycated haemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(9):1295–1305. doi: 10.1111/dom.12971.
26. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S51–S54. doi: 10.2337/dc18-S005.
27. Cook R.N., Appel L.J., Whelton P.K. Weight change and mortality: Long-term results from the trials of hypertension prevention. *J Clin Hypertens.* 2018;20(12):1666–1673. doi: 10.1111/jch.13418.
28. Wang B., Cheng K.K. Hypothalamic AMPK as a Mediator of Hormonal Regulation of Energy Balance. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3552. doi: 10.3390/ijms19113552.
29. Zhou Z., Tang Y., Jin X., Chen C., Lu Y., Liu L., Shen C. Metformin Inhibits Advanced Glycation End Products-Induced Inflammatory Response in Murine Macrophages Partly through AMPK Activation and RAGE/NFκB Pathway Suppression. *J Diabetes Res.* 2016;2016:4847812. doi: 10.1155/2016/4847812.
30. Rodriguez J., Hiel S., Delzenne N.M. Metformin: old friend, new ways of action-implication of the gut microbiome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(4):294–301. doi: 10.1097/MCO.0000000000000468.
31. Ha J.-S., Yeom Y.-S., Jang J.-H., Kim Y.-H., Im J.I., Kim I.S., Yang S.-J. Anti-inflammatory Effects of Metformin on Neuroinflammation and NLRP3 Inflammasome Activation in BV-2 Microglial Cells. *Biomed Sci Lett.* 2019;25(1):92–98. doi: 10.15616/bsl.2019.25.1.92.
32. Araújo J.R., Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. *Curr Neuropharmacol.* 2012;10(1):49–52. doi: 10.2174/157015912799362788.
33. Gokcel A., Gumurdulu Y., Karakose H., Melek Ertorer E., Tanaci N., Bascil Tutuncu N., Guvener N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2002;4(1):49–55. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00181.x.
34. Chen K.Y., Brychta R.J., Abdul Sater Z., Cassimatis T.M., Cero C., Fletcher L.A. et al. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity. *J Biol Chem.* 2020;295(7):1926–1942. doi: 10.1074/jbc.REV119.007363.
35. McGlashan J.M., Gorecki M.C., Kozłowski A.E., Thirnbeck C.K., Markan K.R., Leslie K.L. et al. Central serotonergic neurons activate and recruit thermogenic brown and beige fat and regulate glucose and lipid homeostasis. *Cell Metab.* 2015;21(5):692–705. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.008.

Клініко-патогенетичне обґрунтування профілактики і лікування ожиріння

Проф. О.М. Корж

Харківська медична академія післядипломної освіти

Численні дослідження останніх років ідентифікували ожиріння як ключову причину розвитку цукрового діабету 2-го типу, метаболічного синдрому і серцево-судинних захворювань, які відносяться до найбільш значущих проблем охорони здоров'я більшості країн світу. Висока поширеність ожиріння, що визначає його коморбидний характер, диктує необхідність уточнення принципів і варіантів не тільки лікування, але і профілактики. В процесі активного вивчення багатокомпонентний патогенез ожиріння з важливою роллю різних відділів головного мозку визначає доцільність комбінації фармакотерапії і втручання в спосіб життя. У фармакотерапії ожиріння корекція ваги є важливим компонентом і дозволяє зменшити ризик серцево-судинних ускладнень, поліпшити якість життя і прогноз.

Ключові слова: ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет, кардіометаболічний ризик, мікробіота, інсулінорезистентність, лікування, профілактика.

Clinical and pathogenetic rationale for the prevention and treatment of obesity

Prof. O.M. Korzh

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Numerous studies in recent years have identified obesity as a key cause of the development of type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases, which are among the most significant public health problems in most countries of the world. The high prevalence of obesity, which determines its comorbid nature, dictates the need to clarify the principles and options for not only treatment, but also prevention. In the process of active study, the multicomponent pathogenesis of obesity with the important role of various parts of the brain determines the feasibility of a combination of pharmacotherapy and intervention in lifestyle. In the pharmacotherapy of obesity, weight correction is an important component and can reduce the risk of cardiovascular complications, improve the quality of life and prognosis.

Key Words: obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, cardiometabolic risk, microbiota, insulin resistance, treatment, prevention.

Контактна інформація: Корж Олексій Миколайович —
зав. кафедрою загальної практики — сімейної медицини ХМАПО, доктор медичних наук, професор,
м. Харків, вул. Амосова, 58, р.т. (050) 615-71-95, e-mail: okorzh2007@gmail.com.

Стаття надійшла до редакції 03.07.2020 р.