

АДИПОЗОПАТІЯ ЯК ТРИГЕРНИЙ ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ МЕХАНІЗМ ЕНДОКРИННОЇ І КАРДІОМЕТАБОЛІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Ганчева О. В., Грекова Т. А., Мельнікова О. В., Каджарян Є. В.,
Ісаченко М. І.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
м. Запоріжжя, Україна
gancheva_olga@i.ua

Вступ. Для розуміння ожиріння як захворювання фундаментальним є визнання жирової тканини як органу, важливі функції якого виходять за межі лише зберігання енергії, оскільки адипоцити беруть участь у багатьох метаболічних процесах. Порушення здорової функції жирової тканини призводить до несприятливих наслідків для здоров'я, таких як гіпертрофія адипоцитів, надмірне накопичення, дисфункція (адипозопатія) та імунопатія жирової тканини, ліпотоксичність, гіперглікемія, ендокринопатії, що загалом сприяє найпоширенішим метаболічним порушенням, які зустрічаються в клінічній практиці. Серед адипозопатичних наслідків ожиріння найчастішим є підвищення рівня глюкози в крові, що клінічно проявляється переддіабетом та цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), який є основним фактором ризику серцево-судинних захворювань, онкопатології, тобто, найпоширеніших причин захворюваності та смертності серед пацієнтів у всьому світі.

Мета. Надати стислий огляд наукової літератури щодо оновленої інформації про патогенетичні механізми ендокринопатій і кардіометаболічних розладів як адипозопатичних наслідків ожиріння через порушення біометаболічних реакцій.

Матеріали та методи. Предметний пошук опублікованих англійською мовою з 2019 по 2024 рік контрольованих рандомізованих оригінальних досліджень, які повідомляють про аномальний метаболізм жирової тканини за комбінацією ключових слів «метаболізм», «жирова тканина», «ендокринопатія», «цукровий діабет», «ожиріння» в пошукових базах даних PubMed, ScienceDirect, Springerlink, Web of Science, MEDLINE та Cochrane Library. Щоб мінімізувати упередженість і забезпечити комплексний аналіз, область дослідження не була обмежена, усі посилання на включені дослідження були вручну отримані та проаналізовані незалежно всіма авторами. Неоднозначність в аналізі було перевірено шляхом посилання на оригінальне джерело.

Результати та їх обговорення. Ожиріння визнано кардіометаболічним фактором ризику ЦД2, найпоширенішого ускладнення, яке виникає в результаті несприятливих імунологічних, ендокринологічних і ліпотоксичних процесів у жировій тканині, що сприяє резистентності до інсуліну та дисфункції бета-клітин. Розуміння того, чи ці адипозопатичні наслідки зрештою призводять до клінічної маніфестації метаболічного захворювання, значною мірою залежить від реакції органів, перш за все, печінки, м'язів, підшлункової залози, нирок та мозку.

Жирова тканина є високоактивним ендокринним та імунним органом, який продукує численні фактори впливу на адипогенез, метаболізм жирних кислот, а саме, ліпогенез і ліполіз, підтримку позаклітинного матриксу та ангіогенез. Щодо ендокринної функції, адипоцити мають мембранні та ядерні рецептори до традиційних гормонів і нейрогормонів, до цитокінів, або адипокінів, аденозину, ліпопротеїнів (високої щільності, низької щільності, дуже низької щільності), нейропептидів, простагландинів, фактору росту ендотелію судин тощо. Ці ендокринні рецептори жирової тканини залучені в регуляцію апетиту й енергетичного балансу, адипогенезу, ангіогенезу, судинного гомеостазу, накопичення енергії, транспорту поживних речовин, гомеостазу глюкози (чутливості до інсуліну), ліпідний обмін і артеріальний тиск. Відносно імунної системи, залежно від навколишнього середовища та умов, жирова тканина може вивільняти прозапальні фактори з цитокіновою активністю, білки відповіді гострої фази й альтернативної системи комплементу, хемотаксини/хемоатрактанти для імунних клітин, ейкозаноїди/простагландини, а також протизапальні фактори. Посилення прозапальних реакцій у поєднанні зі знизженими протизапальними реакціями дисфункційної жирової тканини може сприяти інсулінорезистентності (ІР) через зміни чутливості периферичних тканин до системних ефектів адипозопатії, тобто порушення кровообігу, ліпідного профілю й ендокринопатій.

Зниження активності інсуліну може бути спричинене абсолютним або відносним зменшенням циркулюючого інсуліну та/або порушенням сигналізації через зменшену кількість рецепторів та/або розлади пострецепторної передачі сигналів інсуліну. Нормоглікемія на ранніх стадіях ІР зазвичай підтримується за рахунок збільшення базального інсуліну (гіперінсулінемії), типового явища в пацієнтів з ожирінням. Однак з часом лише надмірної секреції інсуліну стає недостатньо для подолання ІР, наслідком чого є гіперглікемія. Ожиріння та гіперглікемія при ЦД2 призводять до відносного зниження секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози внаслідок підвищення рівня лептину, апоптозу із зменшенням чисельності бета-клітин як результату їхнього виснаження або перевантаження, глюколіпотоксичності, зростання прозапальних і зниження протизапальних факторів, зокрема адипонектину.

Гіпертрофія адипоцитів і накопичення жирової тканини потребують більшого судинного постачання, оскільки недостатня доставка кисню сприяє гіпоксії і загибелі адипоцитів, що, безперечно, негативно впливає на численні метаболічні процеси ангіогенезу, проліферації і диференціювання жирових клітин, утворення активних форм кисню, запалення та фіброзу. Надалі, гіпоксія жирової тканини, надмірна кількість внутрішньоклітинних ліпідів у формі жирних кислот призводить до утворення керамідів і діацилгліцерину в адипоцитах. Несприятливі ефекти посиленого надходження жирних кислот і керамідів, головним чином, у гепатоцити та м'язи, спричиняють ліпотоксичність, дисфункцію адипоцитів, порушення експресії транспортера глюкози (GLUT2 для печінки, GLUT4 для м'язів і жирової тканини), інгібування гормоночутливої ліпази і опосередкованим нею ліполізу, порушення функції

мітохондрій, «стрес» ендоплазматичного ретикулуму, порушення функції рецепторів інсуліну, що загалом сприяє розвитку ІР.

ІР, переддіабет і ЦД2 та інші ускладнення порушеного метаболізму, пов'язані з ожирінням, здебільшого є виключно результатом того, як внутрішні органи реагують на адипозопатичні імунопатії та ендокринопатії. Часто цитується приклад, як під час позитивного калорійного балансу та ожиріння порушується поглинання енергії жировою тканиною, що призводить до збільшення циркулюючих вільних жирних кислот та «ектопічного» патогенного відкладення жиру, зокрема адипозопатичної ектопічної вісцеральної, перикардіальної та периваскулярної жирової тканини тощо. Мітохондріальна дисфункція адипоцитів є первинною причиною запалення жирової тканини. Серед несприятливих наслідків адипозопатичної дисфункції мітохондрій та ендоплазматичного ретикулуму є утворення активних форм кисню (АФК), які являються нестабільними молекулами, що містять кисень, і легко реагують з іншими клітинними молекулами, сприяючи пошкодженню ДНК, раку, фіброзу та старінню. Гіперглікемія та адипозопатичне збільшення цитокінів також є факторами, що індукують збільшене утворення АФК, тим самим замикається патогенетичне порочне коло адипозопатії.

Висновки. Ожиріння - це складне захворювання, яке вражає майже всі органи та системи організму. Співпраця науковців і лікарів у напрямку зміни парадигми поглядів на саму хворобу, підходів до розробки довгострокових комплексних стратегій із мультимодальними ініціативами, зорієнтована на стійкі зміни, покращення здоров'я та благополуччя, а не тільки на досягнення конкретної цільової маси тіла. Біохімічні показники й індекси, пов'язані з вивченням запального патерну, є фундаментальними клінічними інструментами для діагностики ожиріння, а також для прогнозування на багато років вперед розвитку ЦД2, серцево-судинних захворювань та онкопатології. Майбутні перспективи адипобіології з інноваційними молекулярними та гістопатологічними відкриттями сприятимуть застосуванню технології передбачувати результати селективних методів терапевтичного втручання, медикаментозного, хірургічного або комбінованого. Успіх лікування ожиріння може бути різним для кожного пацієнта, від покращення якості життя і самооцінки та втрати зайвої маси до зниження загального кардіометаболічного ризику.

Ключові слова: метаболізм, жирова тканина, ендокринопатія, цукровий діабет, ожиріння.