**Методичні рекомендації до заняття № 8**

**Спеціальність «Лабораторна діагностика»**

**Дисципліна «Ендокринологія»**

**Тема: Жирова тканина як ендокринний орган. Роль у патогенезі ожиріння та інсулінорезистентності. Метаболічний синдром. Визначення.**

**Критерії оцінки.**

Жирова тканина є складним гормонально активним органом, що грає найважливішу роль в регуляції енергетичного балансу і гомеостазу всього організму в цілому.

З моменту відкриття здатності синтезувати гормони, жирова тканина відіграє центральну роль у складній системі метаболізму, регуляції голоду, імунної відповіді і фертильності.

Синтезовані жировою тканиною адипокіни володіють різноманітними біологічними ефектами і впливають на вираженість процесів у багатьох органах прямо або через нейроендокринні механізми, взаємодіючи з гормонами гіпофіза, інсуліном, катехоламінами та ін.

Основним структурним елементом жирової тканини є адипоцит. В даний адипоцити розглядають як високоактивні ендокринні клітини, секретуючі цілий ряд гормонів, цитокінів, хемокінів і пептидів. Так, наприклад, адипоцити секретують важливі регулятори ліпопротеїнового метаболізму, такі як аполіліпопопротеїн Е, ліпопротеїнова ліпаза, переносить ефіри холестерину протеїн та ін.

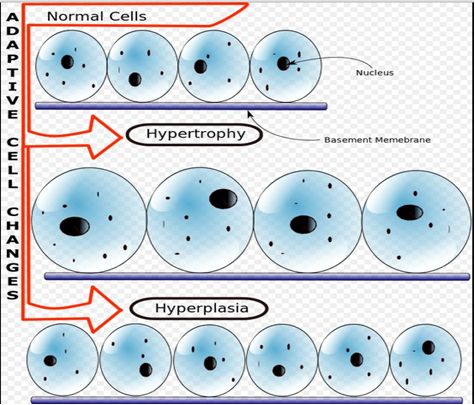
Обсяг жирової тканини залежить від числа і розміру адипоцитів. Дорослий адипоцит може прийняти на зберігання певну кількість жиру, в результаті чого обсяг жирової тканини збільшується за рахунок гіпертрофічного зростання. Зрілі адипоцити вже не діляться. Таким чином, якщо накопичення жиру відбувається тільки шляхом збільшення розмірів вже існуючих жирових клітин, таке зростання жирової тканини називається гіпертрофічним.

Однак, ніяка клітина не може збільшуватися до нескінченності. Коли кількість жиру в клітині досягає критичної маси, клітини-попередники (преадипоціти) отримують сигнал, і починають розмножуватися, даючи зростання новим жировим клітинам. У цьому випадку зростання жирової тканини забезпечується мітотичною активністю клітин-попередників преадипоціти. Такий тип зростання жирової тканини, за рахунок збільшення кількості жирових клітин, називається гіперпластичним (гіперцеллюлярним) (рис. 1).

**Гіперпластичний тип** росту жирової тканини може мати місце в будь-якому віці. Так, у худої дорослої людини є близько 35000000000 жирових клітин. У людини, що має виражене ожиріння, кількість жирових клітин може досягати 125000000000, тобто в 4 рази більше.

Новоутворені жирові клітини зворотному розвитку не підлягають, і зберігаються на все життя. Якщо людина худне, то вони лише зменшуються в розмірах.

При ожирінні у дорослих відбувається накопичення зайвого жиру в постійній кількості жирових клітин — так зване гіпертрофічне ожиріння. При цьому розмір жирових клітин може перевищувати нормальний в чотири рази. Тільки при важких формах ожиріння кількість жирових клітин може збільшуватися — гіперцеллюлярне ожиріння.



**Рис. 1. Типи росту жирових клітин**

Експериментально доведено, що надмірне годування дитини в перші тижні життя призводить до формування більшого, ніж в нормі кількості попередників жирових клітин преадипоцитів. Це призводить до збільшення ймовірності розвитку ожиріння в зрілому віці.

Крім розмноження (проліферації) адипоцитів важливе їх диференціювання з преадіпоцитів, у регуляції якої значна роль відводиться рецепторам пероксисомальних активаторів. Серед стимуляторів проліферації і диференціювання адипоцитів є і гормональні чинники, причому деякі з них продукуються самою жировій тканиною.

**Адипоцит**

Адипоцит — є клітиною округлої або злегка витягнутої форми, що містить в цитоплазмі скупчення ліпідів. Крім ліпідів, частка яких у клітині явно переважає, тут є також білки (3–6 % маси клітини) і вода (до 30 %). Назва «адипоцит» складається з латинського елемента «adeps», що означає «жир», і грецького елемента «kytos», що означає «порожнистий пухирець». Клітини жирової тканини при їх вивченні під скануючим електронним мікроскопом мають вигляд кульок, оточених колагеновими волокнами і кровоносними капілярами.

**Структура адипоциту**

Ядро знаходиться на периферії клітини, а цитоплазма містить багато мітохондрій. Цитоплазма жирової клітини містить значну кількість органел, від яких залежить метаболічна активність клітини. Цитоплазма жирової клітини включає в себе одну або кілька крапельок жиру. Іноді їх може бути настільки багато, що адипоцит виявляється повністю заповнений жиром зсередини, а його ядро зміщується вбік, ближче до клітинної стінки. Залишилася незаповненою частина цитоплазми зовні схожа на тонкий світлий обідок навколо жирової краплі. Крім того, в цитоплазмі адипоцитів знаходиться розвинена ендоплазматична мережа і мале (біла жирова тканина) або велике (бура жирова тканина) число мітохондрій.

Жирову клітину оточує клітинна мембрана, яка зовні з'єднується з сітковидною структурою пухкої міжклітинної субстанції. В оболонку адипоцита (базальну мембрану) вплетені колагенові волокна. У міжклітинних просторах жирової тканини знаходиться основна субстанція, що містить аргірофільні волокна, фіброціти, лімфоїдні елементи і огрядні клітини. Неозброєним оком видно, що жирова тканина розділена сполучнотканинними перегородками.

Жирова тканина забезпечується кров'ю за допомогою рясної сітки дрібних кровоносних судин з густою мережею капілярів. Іннервація жирової тканини здійснюється адренергічними волокнами, які проходять уздовж кровоносних судин. Розгалужені закінчення нервових волокон обплітають окремі жирові клітини і закінчуються на їх клітинній мембрані.

Головні метаболічні функції жирової клітини, такі як липогенез і ліполіз, залежать від ходу багатьох проміжних реакцій, що є ланками в ланцюзі обміну. Метаболічні шляхи в межах жирової тканини роблять можливим перетворення глюкози в вільні жирні кислоти і в тригліцериди, синтез нових жирних кислот і їх етерифікацію до тригліцеридів, а також вбудовування піруватів і лактатів в жири. Ліполіз охоплює гідролітичне розкладання трьох складноефірних з'єднань гліцеридів з утворенням трьох молів жирних кислот з довгим ланцюгом на один моль гліцеролу.

Метаболічний шлях ліполізу каталізується групою внутрішньоклітинних ферментів, званих ліпазами. Вони діляться на дві групи. Одна група каталізує розпад моногліцеридів, а інша - призводить до розпаду тригліцеридів.

Адреналін, АКТГ та інші ліполітичні гормони стимулюють тригліцерідну ліпазу. Інші ліполітичні гормони, як наприклад глюкагон, тиреотропін, а також лютеїнізуючий гормон викликають такий же ефект. Засоби, що блокують рецептори адренергічної системи, такі як пропранолол, попереджають підвищення концентрації циклічної АМФ, залежної від дії адреналіну. Можна стверджувати, що активація тригліцерідної ліпази ліполітичними гормонами та циклічної АМФ в межах адипоцитів є комплексом реакцій, які дають можливість тонко регулювати швидкість розпаду тригліцеридів.

**Жир в організмі витрачається на наступні цілі:**

• Виробництво гормонів

• Формування нервової тканини

• Створення оболонок клітин

• Побудова шкіри та інших органів

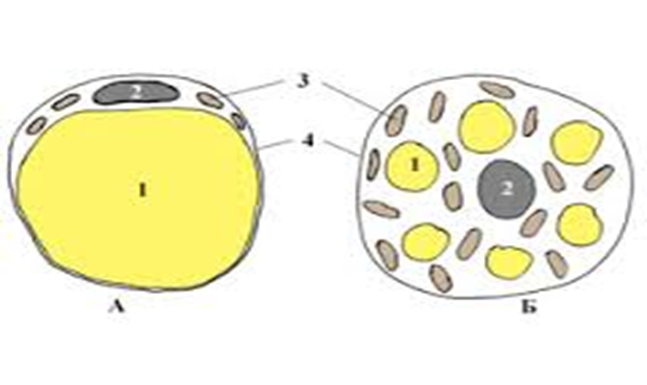
• Участь у біохімічних реакціях — наприклад, засвоєння жиророзчинних вітамінів А, Е, К і D.

**Властивості і функції жирової тканини**

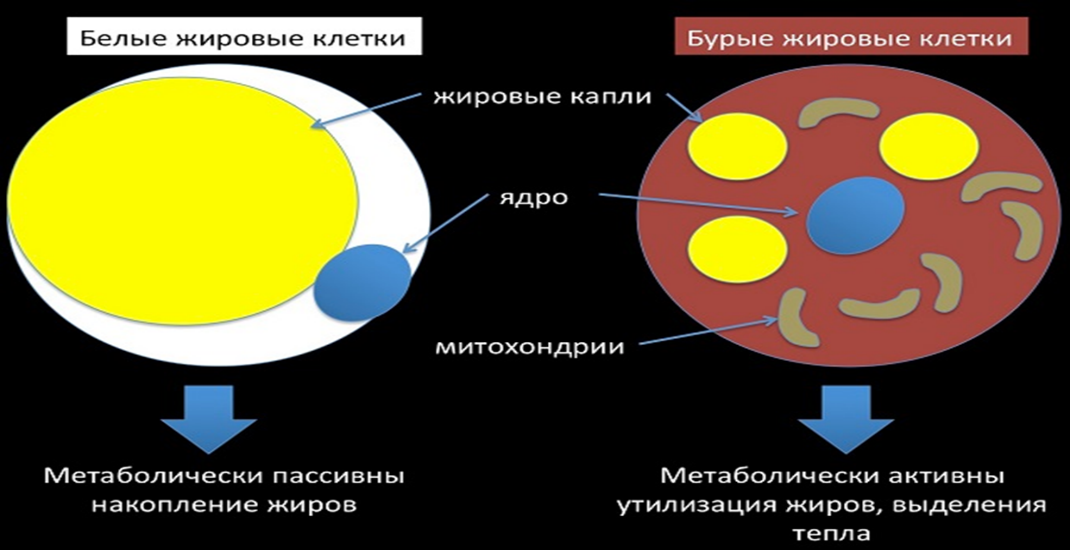
**Типи жирової тканини**

Можна виділити два різновиди жирової тканини: буру і білу. Вони відрізняються будовою і забарвленням. Останнім часом виділений ще один вид жирових клітин — бежеві. Клітини білої та бурої жирової тканини значно відрізняються один від одного (рис. 2, 3).

Якщо досліджувати обидва різновиди тканин під мікроскопом, то можна помітити головну різницю в характері запасання триацилгліцеридів. Адипоцити бурої тканини мають ліпідний запас у вигляді величезного числа невеликих крапель, адипоцити білої тканини представлені однією краплею, яка заповнює собою клітину, а ядро, цитоплазма і мітохондрії зміщені в бік периферії і стискаються в тонке обрамлення.



**Рис. 2. Клітини білої (А) та бурої (Б) жирової тканини. 1. Жировий пухирець 2. Ядро клітини 3. Мітохондрії 4. Оболонка клітини.**



**Рис. 3. Метаболізм білої і бурової жирової клітини**

Обидва види тканини здатні накопичувати триацилгліцерини і вивільняти жирні кислоти. Різниця полягає в тому, що біла жирова тканина має ослаблену окислювальну здатність і здатна окислювати набагато менше вивільнених жирів, ніж бура жирова тканина.

**Біла жирова тканина**

Найбільш широко у людини представлена саме біла жирова тканина.

Біла жирова тканина має білий або жовтуватий колір

Адипоцит у білій жировій тканині складається з однієї великої краплі жиру, відтісняє ядро і інші органи клітини до периферії. Цей жировий пухирець займає практично всю клітку, відтісняючи на периферію ядро клітини, яке стає сплюсненим.

Біла жирова тканина, що представляє депо жиру в людини, складається з порівняно великих клітин наповнених жиром — триглицеридами. Кількість жиру в білій жировій тканині може доходити до 85 %. Жирові клітини мають досить великий розмір, що досягає 120 мікрон в діаметрі. Неприємна властивість адипоцитів білої жирової тканині — їх здатність швидко збільшуватися в об'ємі. Їх діаметр може зрости в 27–40 разів (!).

Форма сферична, іноді приймаюча обриси октаедра через деформацію і тісне прилягання один до одного. При фарбуванні сріблом помітно, що кожна клітина оточена тонкою мережею ретикулярних волокон. При невеликому збільшенні помітно, що тканина являє собою тривимірну структуру нагадує полігональну мережу. Між клітинами помітні капіляри. Функції білої жирової тканини різноманітні: енергетична, теплоізоляційна, механічна (пом'якшення ударів), ендокринна та ін.

**Бура жирова тканина**

Бура жирова тканина відіграє зовсім особливу роль.

У людини бурої жирової тканини набагато менше, ніж білої.

Клітина бурої жирової тканини має багато дрібних жирових бульбашок, тому ядро її залишається округлим.

Бура жирова тканина має дійсно бурий, коричневий колір. Такий колір бурої жирової тканини обумовлений великою кількістю залізовмісного пігменту - цитохрому Р450, який міститься в мітохондріях. У клітині бурої жирової тканини дуже багато мітохондрій, і саме в них відбуваються біохімічні процеси, що призводять до вироблення тепла.

Тепло виробляється за участю унікального білка, який називається термогенін.

Функція бурої жирової тканини - виділення тепла, вона зігріває організм.

Бура жирова тканина зустрічається у багатьох видів тварин, а також у людей в ембріональній стадії життя і у новонароджених. У дорослої людини бурої жирової тканини дуже небагато. У новонароджених її значно більше, але по мірі зростання її кількість знижується.

В організмі маленької дитини бура жирова тканина має велике значення, тому її у них більше, ніж у дорослих (рис. 37). Тим не менш, дитині потрібні додаткові механізми вироблення тепла.

У процесі розвитку організму людини бурого жиру стає все менше, і немає достовірних даних про те, чи здатний такий жир відновлюватися і продовжувати працювати в дорослому тілі.

У людини бура жирова тканина в чистому вигляді є близько нирок і щитовидної залози. Крім цього, між лопатками, на грудній клітині і на плечах у людини є змішана жирова тканина, що складається як з білої, так і бурої жирової тканини (рис. 38). По мірі дорослішання кількість бурої жирової тканини зменшується.

Ця тканина в порівнянні з білою жировою тканиною відрізняється великим споживанням енергії. Бура жирова тканина організму має повноцінне кровопостачання.

**Бежевий жир**

В організмі людини виявлено новий тип жиру. Учені з Інституту Дани-Фарбера виявили, що в організмі, крім бурого і білого жиру, існує ще й бежевий жир. Клітини цього жиру дуже нагадують бурі і виконують такі ж функції, тобто спалюють надлишки ліпідів, утворюючи при цьому тепло, але істотно відрізняються від бурого жиру своїми генетичними та біохімічними властивостями.

Вперше вчені виявили цю жирову тканину ще в 2008 р. У своєму новому дослідженні вони з'ясували, що бежевий жир, хоча і спалює жирові запаси в білих адипоцитах, як і бурий жир, але при цьому все-таки є самостійними видом жирової тканини, а не різновидом бурої. У дорослих людей бежевим жиром утворені маленькі шкірні скупчення уздовж хребта і біля ключиць.

Бежевий і бурий жири мають різне походження. Бурі клітини утворилися зі стовбурових попередників, таких же, як для м'язових клітин. Бежеві клітини мають своїх попередників, що утворюються в скупченнях білого жиру. Бежева тканину спалює жири так само ефективно, як і бура.

**Ендокринна функція** жирової тканини— виділення в кров ряду біологічно активних речовин - гормонів, цитокінів і ін.

Жирова тканина — важливий орган ендокринної системи. У ній синтезуються такі гормони, як естрогени, лептин, адипонектин та ін. Лептин регулює тривалість інтервалу між прийомами їжі. Чим вище рівень лептину, тим рідше людина їсть. Адипонектин здатний підвищувати чутливість тканин до інсуліну, знижуючи стан інсулінорезистентності.

Естрогени. Жирова тканина, крім того, що має здатність до накопичення в собі естрогенів, може і самостійно синтезувати їх.

У клітинах жирової тканини знаходиться спеціальний фермент - ароматаза Р450, за допомогою якого і здійснюється процес синтезу естрогенів, причому найактивніша ароматаза знаходиться саме в жировій клітковині на стегнах і сідницях. Особливою ароматазною активністю відрізняється жир, що накопичується в животі.

Фермент ароматаза Р450, що входить до складу жирової тканини, перетворює чоловічий статевий гормон тестостерон в жіночі статеві гормони — естрогени. Швидкість такого перетворення збільшується з віком і зростанням жирових накопичень. Жирові клітини захоплюють тестостерон з крові, і виділяють в неї естрогени.

Чим більше підшкірного жиру, тим більше естрогенів — виникає замкнуте коло, попадання в яке найбільш небезпечне для чоловіків, адже естрогенні гормони пригнічують вироблення андрогенів у них, призводячи до розвитку гіпогонадизму (стану, що характеризується зниженням вироблення чоловічих статевих гормонів в результаті погіршення роботи статевих залоз ).

Особлива ароматазна активність спостерігається у жиру, що накопичується в ділянці живота (абдомінальний тип). Таким чином, стає зрозуміло, звідки беруться практично жіночі груди у чоловіків з великим "пивним" животом, чому у них знижується потенція і плодючість.

У жінок з надлишковим накопиченням жиру в абдомінальній ділянці посилюються процеси атерогенезу, а значить і ризик серцево-судинних патологій (інфаркти, інсульти).

**Роль білої жирової тканини у патогенезі ряду захворювань**

Біла жирова тканина запасає зайві калорії в жирових молекулах, щоб у разі голодування вивільнити цю енергію і пустити на підтримку життєдіяльності організму, на відміну від бурої жирової тканини, яка служить переважно для спалювання жиру з метою виділення тепла.

Основне значення метаболізму в білій жировій тканині — контроль процесу вивільнення жиру у вигляді неетерифіцікованих жирних кислот і запасання жиру у формі триацилгліцеридів. Ступінь наповнення жирової тканини триглицеридами як у тварин, так і у людини вказує на рівень динамічного стану рівноваги між запасанням і витрачанням енергії.

До порушення енергетичного гомеостазу відносять переїдання та недостатню фізичну активність. Це призводить до збільшення розмірів жирових клітин незалежно від потреб організму. Справа в тому, що у дорослих величина адипоцитів, а не їх кількість, є чинником, що призводить до ожиріння. Процес старіння, тобто обмеження фізичної активності індивідуума, принаймні, частково індукує збільшення розмірів адипоцитів і загальної маси жиру. Таке ж явище може відноситися і до хронічних хворих з пошкодженням органів руху або ж схильним загальному гіпокінезія, пов'язаному, наприклад, зі способом життя у великих сучасних містах.

Постійна присутність підвищеного рівня триацилгліцеридів або холестерину в крові призводить до утворення жирових відкладень в артеріальній стінці - атеросклерозу.

Надмірне вивільнення неетерифікованих жирних кислот, що відбувається в ході стресу, надає побічні ефекти на роботу серця, здатне розвинути фібриляцію шлуночків. Нерідко через сильний стрес можуть бути серцеві напади.

Якщо високий рівень неетерифікованих жирних кислот тримається довгий час, порушується тканинна чутливість до інсуліну і процес секреції інсуліну в підшлунковій залозі. Дослідження виявили, що підвищений рівень жирних кислот у плазмі має зв'язок з ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу і летального результату через серцевого нападу.

Одним з найбільш рідкісних і складних ситуацій надлишкової плазмової концентрації ліпідів вважається емболія жиру. Вона може відбуватися після переломів трубчастих довгих кісток, при цьому в кровоносні судини потрапляють клітини жиру з жовтого кісткового мозку. Жирні краплі становлять загрозу здоров'ю організму і можуть заблокувати кровоносні легеневі судини.

І жирова тканина, і фактори, що секретуються нею, так чи інакше пов'язані з утворенням і обміном стероїдних гормонів. Ліпофільність стероїдів пояснює їх розчинність в жирі і, відповідно, накопичення в жировій тканині у вельми значних концентраціях. З іншого боку, існує й інша сторона, відповідно до якої стероїди утворюються і взаємоперетворюючі в жировій тканині активно, тобто за рахунок присутніх у ній ферментів: ароматази (перетворює андрогени в естрогени), деяких гідроксистероїддегідрогенази і стероїд-5α-редуктази (конвертується чоловічий статевий гормон тестостерон в його активне похідне дигідротестостерон). Так, 11 β-ГСД 1-го типу каталізує в жировій тканині перетворення біологічно активного кортикостероїду кортизону в більш активний кортизол, а 17 β-ГСД - більш "слабких" фракцій андрогенів і естрогену в їх більш потужні в біологічному сенсі похідні. Один з наслідків посиленої експресії 11β-ГСД та надлишкового дії кортикостероїдів - розвиток інсулінорезистентності, гіпертонії та ожиріння печінки. Навпаки, миші, позбавлені гену цього ферменту (нокаутні), виявляють хорошу чутливість до інсуліну і відсутність перерахованих патологічних станів

Найбільш помітна роль ароматази в жировій тканині як "фабрики" естрогенів під час менопаузи, коли продукція цих гормонів в яєчниках істотно слабшає. Звідси випливає, що ожиріння у жінок в цей період, зокрема, в силу подібного "естрогенного ексцесу" стає фактором ризику для розвитку карцином ендометрію та молочної залози. Інша причина можливих онкологічних захворювань (не тільки перерахованих, але і раку товстої кишки, стравоходу, печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, нирки тощо) у людей, що страждають ожирінням, — вже згадуваний синдром інсулінорезистентності. Він чітко асоційований з дією гормонів жирової тканини і схиляє не тільки до злоякісних пухлин, але і до великого числа інших неінфекційних захворювань людини.

Гормони жирової тканини, за винятком адипонектину, знижують чутливість периферичних тканин до інсуліну, що супроводжується підвищенням ступеня вираженості інсулінової резистентності, яка бере участь і є основною ланкою в патогенезі ЦД 2 типу. Поряд з цим вплив адипонектину на стан інсулінової резистентності протилежно дії інших гормонів жирової тканини. Секреція цього гормону знижена при ЦД 2 типу, а її відновлення супроводжується поліпшенням вуглеводного обміну при ЦД, зниженням атерогенезу і уповільненням прогресування судинних ускладнень діабету.

Більшість біологічно активних речовин, секретується жировою тканиною, впливають на підвищення ступеня вираженості інсулінової резистентності, грають вагому роль у патофізіології хвороб, пов'язаних з ожирінням: гіпертонія, тромбози (і ускладнення, пов'язані з ними), метаболічні та серцево-судинні захворювання, запальні реакції і порушення функціонування імунної системи. Адипокіни дозволили пояснити давно відомі клінічні феномени тісному взаємозв'язку ожиріння, цукрового діабету, атеросклерозу та інсулінорезистентності.

Відомо, що інсулінова резистентність при ЦД 2 типу більш виражена у хворих, що страждають абдомінальним або вісцеральним типом ожиріння. Виявилося, що ці відмінності обумовлені неоднаковою експресією генів гормонів жирової тканини в абдомінальній і підшкірній жировій клітковині.

Вісцеральна або абдомінальна жирова клітковина секретує значно більш високу кількість гормонів, що підсилюють прояв інсулінової резистентності (резистин та ін.), Причому в вісцеральній клітковині знижується секреція гормонів (адипонектин), вплив яких полягає в зниженні ступеня вираженості інсулінової резистентності і уповільненні прогресування судинних ускладнень діабету.

***Ступені ожиріння***

Прийнято виділяти чотири ступені ожиріння:

1 ступінь ожиріння — вага тіла перевищує норму від 10 до 29 %;

2 ступінь ожиріння — вага тіла перевищує норму від 30 до 49 %;

3 ступінь ожиріння — вага тіла перевищує норму від 50 до 99 %;

4 ступінь ожиріння (крайня) — вага тіла перевищує норму більш, ніж на 100 %.

У дітей при класифікації захворювання четверта ступінь починається, коли вага тіла перевищує норму на 85 % (третя ступінь — від 50 до 84 %).

***За визначенням ВООЗ:***

• ІМТ більше або дорівнює 25 — надлишкова маса тіла

• ІМТ більше або дорівнює 30 — ожиріння

ІМТ є найбільш зручною мірою оцінки рівня ожиріння і надмірної ваги у населення, оскільки він однаковий для обох статей і для всіх вікових категорій дорослих. Однак ІМТ слід вважати приблизним критерієм, оскільке він може не відповідати однаковому ступеню вгодованості у різних індивідуумів.

Підвищений ІМТ є істотним чинником ризику щодо таких неінфекційних захворювань як:

• серцево-судинні захворювання (головним чином хвороби серця та інсульт), які входять до числа головних причин смертності;

• діабет;

• порушення скелетно-м'язової системи (особливо остеоартрит — вкрай інвалідизуюче дегенеративне захворювання суглобів);

• деякі онкологічні захворювання (внутрішньоматкові, молочної залози, товстої кишки).

Ризик цих неінфекційних захворювань збільшується зі збільшенням ІМТ.

Дитяче ожиріння є чинником, що обумовлює більш високу ймовірність ожиріння, передчасну смерть та інвалідність в дорослому віці. Разом з тим, крім підвищеного ризику в майбутньому житті діти, які страждають ожирінням, відчувають труднощі при диханні, схильні до підвищеного ризику переломів, гіпертензії, ранніх ознак серцево-судинних захворювань, інсулінорезистентності та психологічних наслідків.

***Первинне ожиріння*** має істотний вплив на функціональний стан залоз внутрішньої секреції, що найбільш виразно проявляється гіперінсулінемією, гиперкортицизмом (рівень кортизолу в крові ніколи не досягає таких значень, як при хворобі Іценко-Кушинга), зниженням секреції соматотропного гормону, у жінок також гіпофункцією яєчників із порушенням менструального циклу.

***Вторинне ожиріння***. Прояви вторинного ожиріння визначаються основним захворюванням. Серед ендокринних форм вторинного ожиріння виділяють гіпофізарне, надниркове, гіпотиреоїдне, гіпооваріальне і клімактеричне ожиріння.

Гіпофізарне ожиріння може бути викликане гормонально-активною і неактивною пухлиною гіпофіза, а також синдромом «порожнього» турецького сідла. При цьому ожиріння буває помірно виразним, не досягає крайніх ступенів. Клінічна картина варіабельна і залежить від надлишку або нестачі відповідних гормонів. Найбільш своєрідне ожиріння виникає при хворобі Іценко-Кушинга. Воно характеризується швидко прогресуючим збільшенням маси тіла з типовим перерозподілом підшкірної клітковини - надмірним відкладенням на обличчі і тулубі при худих кінцівках.

Надниркове ожиріння зумовлене наявністю пухлини кори наднирників, яка продукує кортизол. За клінічним перебігом наднирникове ожиріння близько до гіпофізарного, проте вміст гормонів кори наднирників в крові та їх екскреція з сечею зазвичай значно вища. Типові гіпертрихоз, виразні порушення функції статевих залоз.

Гіпотиреоїдне ожиріння пов'язане зі зниженням ліполітичної активності жирової тканини і ослабленням усіх обмінних процесів в результаті недостатності тиреоїдних гормонів, що спостерігається при ідіопатичному гіпотиреозі або після видалення щитовидної залози, при променевому ураженні щитовидної залози або її травмі. Клінічні симптоми гіпотиреозу поєднуються з ожирінням, яке характеризується рівномірним надмірним відкладенням жирової тканини.

Гіпооваріальное ожиріння розвивається у 30-60% жінок після видалення яєчників. У клінічній картині найбільш виразні посткастраційний синдром, типовий розподіл підшкірної клітковини (андроїдне — на животі, стегнах, іноді грудях).

Клімактеричне ожиріння, як правило, поєднується з вегетативно-судинними і нервово-психічними порушеннями, воно близьке до гіпооваріального ожиріння.

Церебральне ожиріння характеризується швидким прогресуванням, надмірним відкладенням жирової тканини на тулубі та кінцівках. При цій формі ожиріння смуги розтягнення спостерігаються рідко, хоча трофічні ураження зустрічаються часто. Шкіра виглядає ціанотичною, нерідко відзначається гіпотермія, яка змінюється на субфібрилітет.

**Метаболічний синдром**

Ожиріння часто поєднується з такими захворюваннями, як цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу), артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, ішемічна хвороба серця (ІХС). За даними Фремінгемського дослідження ймовірність розвитку гіпертонії у людей із надмірною масою тіла на 50 % вище, ніж в осіб із нормальною масою тіла.

Відомо також, що ожиріння нерідко супроводжують інсулінорезистентність і гіперінсулінемія. Частота і тяжкість сполучених із ожирінням порушень і захворювань залежать не тільки від ступеня ожиріння, а й особливостей відкладення жирової тканини в організмі. Ще в 1947 році J. Vague описав два типи відкладення жиру — андроїдний (або чоловічий) і гіноідний (жіночий), ̶ звернувши увагу на те, що андроїдне ожиріння частіше, ніж гіноїдне поєднується з ЦД, ІХС, подагрою, тим самим підкресливши значення топографії жирової тканини в організмі у розвитку захворювань, пов'язаних з ожирінням. У наступні роки численні спостереження і дослідження підтвердили: надмірне накопичення абдомінальної жирової тканини, як правило, супроводжується метаболічними порушеннями і значною мірою збільшує ризик розвитку АГ, ЦД 2 типу, атеросклеротичних захворювань. Різноманітні поєднання метаболічних порушень і захворювань при ожирінні назвали ***метаболічним синдромом (МС)***.

***Метаболічний синдром або синдромом інсулінорезистентності*** — це комплекс обмінних, гормональних і клінічних порушень, які виникають на тлі прогресуючого збільшення надлишкової вісцеральної жирової тканини, тобто відбуваються на тлі ожиріння.

***Сьогодні МС визначають як поєднання факторів ризику серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2-го типу, що включають резистентність до інсуліну, абдомінальне ожиріння, артеріальну гіпертензію і атерогенную дислипидемию.***

Незважаючи на те, що патогенез метаболічного синдрому і окремих його компонентів носить складний характер і до кінця не вивчений, в даний час ***центральне (висцеральное) ожиріння і резистентність до інсуліну*** визнані важливими причинними факторами цього синдрому.

Наявність МС в 3–6 разів підвищує ризик розвитку ЦД 2 типу та гіпертонічної хвороби. МС асоціюється із субклінічним і безсимптомним ураженням життєво важливих органів: знижується фільтраційна функція нирок, іноді з'являється мікроальбумінурія, знижується еластичність артерій, виникає гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, збільшується розмір порожнини лівого шлуночка серця і товщають стінки сонної артерії.

Порушення, що входять в рамки метаболічного синдрому, тривало залишаються непоміченими, часто починають формуватися в дитячому та юнацькому віці, неминуче приводячи до атеросклеротичних захворювань, діабету, артеріальної гіпертонії. Найчастіше пацієнтам із ожирінням, «трохи» підвищеним рівнем глюкози, артеріальним тиском на верхній межі норми не приділяється належної уваги.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) число хворих із МС, що мають високий ризик розвитку цукрового діабету 2 типу в Європі становить 40–60 мільйонів чоловік. У розвинених країнах світу поширеність метаболічного синдрому серед осіб старше 30 років становить 10–20 %, а в США — 34 % (44 % серед людей старше 50 років).

Поширеність метаболічного синдрому в 2 рази перевищує поширеність цукрового діабету, а в найближчі 25 років очікується збільшення його зростання на 50 %.

**Патогенез**

Згідно сучасним уявленням, об'єднуюча основа всіх проявів метаболічного синдрому первинна інсулінорезистентність (ІР) і супутня системна гіперінсулінемія. Гіперінсулинемія, з одного боку, є компенсаторною, тобто необхідної для подолання інсулінорезистентності і підтримки нормального транспорту глюкози в клітини; з іншого - патологічною, що сприяє виникненню і розвитку метаболічних, гемодинамічних і органних порушень, які призводять в остаточному підсумку до розвитку ЦД 2 типу, важких серцево-судинних захворювань (інфаркту міокарда, інсульту і недостатності кровообігу) та інших проявів атеросклерозу. Це доведено великою кількістю експериментальних та клінічних досліджень.

Важливу роль у розвитку та прогресуванні інсулінорезистентності та пов'язаних із нею метаболічних розладів, відіграє сама жирова тканина абдомінальної області, нейро-гормональні порушення, супутні абдомінальне ожиріння, підвищена активність симпатичної нервової системи.  
Дослідження показали, що значне збільшення маси вісцеральної жирової тканини (за даними КГ відповідне площі 130 см2), як правило, поєднується з метаболічними порушеннями.

Встановлена ​​чітка кореляція між ступенем розвитку вісцеральної жирової тканини і величиною окружності талії (ОТ). Вісцеральній жировій тканині, що має площу 130 см2 як у чоловіків, так і жінок у віці до 40 років, відповідає окружність талії 100 см, у віці 40-60 років ̶ 90 см.

Вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, багатше інервована, має більш широку мережу капілярів і безпосередньо зʼєднується з портальною системою. Вісцеральні адипоцити мають високу щільність b-адренорецепторів (особливо b3-типу), кортикостероїдних і андрогенних рецепторів і відносно низьку a2-адренорецепторів і рецепторів до інсуліну. Ці особливості визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку до антіліполітичної дії інсуліну (особливо в постпрандіальний період), забезпечуючи хорошу чутливість до гормональних змін, які часто супроводжують абдомінальне ожиріння.

Гормональні порушення, які співідносні з вісцерально-абдомінальним ожирінням:

• підвищення кортизолу

• підвищення тестостерону і андростендіону у жінок

• зниження прогестерону

• зниження тестостерону у чоловіків

• зниження соматотропного гормону

• підвищення інсуліну

• підвищення норадреналіну.

Інтенсивний ліполіз у вісцеральних адипоцитах призводить до виділення великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК), переважно у портальну циркуляцію і печінку. У печінці ВЖК перешкоджають зв'язуванню інсуліну гепатоцитами, обумовлюючи розвиток інсулінорезистентності на рівні печінки, зниження екстракції інсуліну печінкою і розвиток системної гіперінсулінемії.  
У свою чергу, гіперінсулінемія через порушення ауторегуляції інсулінових рецепторів підсилює периферичну інсулінорезистентність. ВЖК також пригнічують гальмівну дію інсуліну на глюконеогенез, сприяючи збільшенню продукції глюкози печінкою. У м'язовій тканині, відповідно до гіпотези Randle, ВЖК, конкуруючи з субстратом в циклі глюкоза-жирні кислоти, перешкоджають утилізації глюкози міоцитами, що також сприяє розвитку гіперглікемії і компенсаторної гіперінсулінемії.

*Основна ознака*:

- центральний (абдомінальний) тип ожиріння — окружність талії більше 80 см у жінок і більше 94 см у чоловіків (для європеоїдів). Також вимірюють індекс маси тіла для визначення ступеня ожиріння і ступеня ризику серцево-судинних ускладнень;

- порушена толерантність до глюкози (глюкоза в плазмі крові через 2 години після тесту толерантності до глюкози в межах > 7,8 і < 11,1 ммоль / л) або ЦД 2 типу та / або інсулінорезистентність.

*Додаткові критерії*:

• АГ (АТ > 140 / 90 мм рт. ст.)

• дисліпідемія (ТГ в плазмі крові більше 1,7 ммоль / л, зниження концентрації ХС ЛПВЩ менш 0,9 – 1,0 ммоль / л для чоловіків і менше 1.0-1.2 для жінок, підвищення рівня ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль / л)

• гіперглікемія натще (глюкоза в плазмі крові натще > 6,1 ммоль / л)

• мікроальбумінурія (екскреція альбуміну з сечею більше 20 мг / хв або співвідношення альбумін / креатинін більше 20 мг / г).

Один основний і два додаткових критерії підтверджують діагноз МС.

**Лабораторна діагностика**

• Аналіз крові на біохімічні дослідження (рівень холестерину всіх видів, сечової кислоти, тригліцеридів, цукру).

• Коагулограма (оцінка роботи системи згортання крові).

• Аналіз сечі.

• Глюкозотолерантний тест.

• Клінічний аналіз крові.

• Дослідження рівня різних гормонів у крові (інсулін, соматотропний гормон, лептин, альдостерон, ренін, пролактин, гормони щитовидки, кортизол та ін.).

При підозрі на МС досліджується загальний холестерин. У разі виявлення цифр більше 5,0 ммоль / л необхідно провести більш повне обстеження ліпідного комплексу крові. Найбільш частим варіантом дисліпідемії при метаболічному синдромі є ліпідна тріада: поєднання гіпертригліцеридемії, низького рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та підвищення фракції дрібних щільних частинок (холестерину ліпопротеїнів низької — ХС ЛПНЩ і дуже низької щільності — ЛПДНЩ).

Розроблено новий, «платиновий стандарт» для діагностики МС, в який ввійшли показники запалення та порушення коагуляційного гемостазу, дисфункції ендотелію (табл. 1).

**Таблиця 1**

**Додаткові метаболічні критерії («платиновий" стандарт)**

|  |  |
| --- | --- |
| Неормальний розподіл жиру в тілі (організмі) | Загальний розподіл підшкірної жирової клітковини (DXA)  Центральний розподіл підшкірної жирової клітковини (комп'ютерна томографія / магнітно-резонансна томографія)  Біомаркери жирової тканини: лептин, адипонектин.  Вміст жиру в печінці (MRS) |
| Атерогенная дисліпідемія (окрім підвищених тригліцеридів і низького ХС ЛПВЩ) | Аполіпопротеїн В  Дрібні частинки ЛПНЩ |
| Дисглікемія | Тест толерантності до прийому глюкози всередину |
| Порушення судинної регуляції (окрім підвищеного АТ) | Оцінка дисфункції ендотелію  Мікроальбумінурія |
| Вісь гіпофіз-наднирники | Рівень гормонів гіпофіза і кори надниркових залоз |
| Продовження табл. 26 | |
| Резистентність до інсуліну (окрім підвищеної концентрації глюкози натще) | Рівень інсуліну /проінсуліну натщесерце  HOMA-IR  Резистентність до інсуліну за мінімальною моделлю Бергмана.  Підвищений рівень вільних жирних кислот (натще або під час тесту толерантності до прийому глюкози всередину).  Значення МТ з clamp-тесту |
| Прозапальні стан | Підвищений рівень С-реактивного білка високої чутливості (від 3 до 10 мг / л)  Підвищений рівень амілоїду А сироватці крові  Підвищений рівень прозапальних цитокінів (наприклад, фактора некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну-6 та ін.),  Зниження рівня адипонектину в плазмі. |
| Протромботичний стан | Фібринолітичні фактори (РАІ–1, Д-Димер і т.д.)  Фактори згортання (фібриноген і т.д.) |
| Вісь гіпофіз-наднирники | Рівень гормонів гіпофіза і кори надниркових залоз |