

## ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ОЖИРІННЯ ТА ОСНОВНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ ЙОГО РОЗВИТКУ (огляд літератури)

Василенко О. О.<sup>A, B, C, D</sup>, Тихонова Т. М.<sup>A, C, E, F</sup>

A – концепція та дизайн дослідження, B – збір даних, C – аналіз та інтерпретація даних, D – написання статті, E – редагування статті, F – остаточне затвердження статті

Пошта для листування: olga.vasilenko@karazin.ua

**Резюме. Вступ.** Серед медико-соціальних проблем ожиріння займає одне з провідних місць. Зазначене пов'язано з встановленим патогенетичним зв'язком ожиріння з цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією, судинними катастрофами, деменцією, остеоартритом, обструктивним апное сну та деякими формами раку. Ожиріння також асоціюється з соціальними проблемами та зниженням працездатності. Незважаючи на проведення численних досліджень з вивчення ожиріння, залишається коло невирішених питань та дискусійних точок зору.

**Мета** – на підставі вивчення літературних джерел переважно за період 10 років проаналізувати існуючі на сьогодні дані щодо гетерогенності ожиріння та основних патогенетичних чинників його розвитку.

**Матеріали та методи** – проведено електронний пошук у базах даних MEDLINE/PubMed, Google Scholar та Web of Science за ключовими словами «ожиріння», «гетерогенність ожиріння», «етіопатогенез ожиріння» та аналіз літературних джерел, які були опубліковані переважно за останні 10 років.

**Результати.** До теперішнього часу не існує єдиної загальноприйнятої класифікації ожиріння, а ті, що використовуються зараз у клінічній практиці та при проведенні наукових досліджень, ґрунтуються на тому чи іншому критерії. До таких критеріїв відносять етіопатогенетичні чинники, тип відкладення жирової тканини, ступінь підвищення маси тіла та ін. Застосування біоімпедансометрії стало підставою для ствердження щодо гетерогенності ожиріння з виділенням його окремих форм, а саме: метаболічно здорового ожиріння; метаболічного ожиріння з нормальною масою тіла, саркопенічного та метаболічно нездорового ожиріння. Незважаючи на відсутність чітких діагностичних критеріїв кожної з цих форм, встановлені їх відмінності за клінічним перебігом, патогенетичними чинниками розвитку та ступенем кардіоваскулярного ризику. З урахуванням зазначеної гетерогенності виділення провідного етіологічного чинника ожиріння залишається досить дискусійним і складним питанням. До винятків, вочевидь, слід віднести випадки вторинної форми цієї патології, коли ожиріння є одним із симптомів і патогенетично пов'язано з основним захворюванням. Взагалі вважається, що незважаючи на спадкову обумовленість, ожиріння є результатом взаємодії між генетичними чинниками, гормонально-метаболічними, поведінковими факторами та факторами навколишнього середовища.

**Висновки.** Ожиріння є хронічним мультифакторіальним гетерогенним захворюванням, окремі клінічні форми якого відрізняються за перебігом та рівнем метаболічних порушень. Етіопатогенетичні чинники розвитку та прогресування ожиріння є багатфакторними і включають генетичну схильність, фактори зовнішнього та внутрішнього середовища, харчову поведінку та гормонально-метаболічні зсуви. Відповідно до отриманих на сьогодні даних щодо гетерогенності ожиріння та патогенетичних механізмів його розвитку потрібна нова загальноприйнята характеристика та класифікація цієї патології.

**Ключові слова:** ожиріння, гетерогенність ожиріння, етіопатогенез ожиріння

**Для цитування:** Василенко ОО, Тихонова ТМ. ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ОЖИРІННЯ ТА ОСНОВНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ ЙОГО РОЗВИТКУ (огляд літератури). Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;9:70–83. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-08.

Інформація про авторів

### Актуальність теми

Серед медико-соціальних проблем ожиріння (Ож) займає одне з провідних місць. Розвиваючись на будь-якому віковому етапі життя людини, нерідко ще в дитинстві, Ож впливає не тільки на стан здоров'я з виникненням високого ризику розвитку численних захворювань, а й на соціальну адаптацію особистості. На сьогодні переконливо доведений патогенетичний зв'язок Ож з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, жировою хворобою печінки, артеріальною гіпертензією (АГ), судинними катастрофами (інфарктом міокарда, інсультом), деменцією, остеоартритом, обструктивним апное сну та деякими формами раку. Водночас, сприяючи зменшенню якості та тривалості життя, Ож також асоціюється з безробіттям, соціальними проблемами та зниженням соціально-економічної продуктивності, тим самим все більше створюючи економічний тягар [1]. Зазначене стало підставою для визначення експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) Ож як «ненормального або надмірного накопичення жиру, яке може негативно вплинути на здоров'я» [2].

Незважаючи на проведення численних досліджень з вивчення Ож, на сьогодні залишається коло невирішених питань та дискусійних точок зору. Насамперед, до теперішнього часу не існує єдиної загальноприйнятої класифікації Ож, потребують також уточнення та подальшого вивчення своєрідність патогенетичних чинників розвитку, особливості клінічного перебігу та профілактично-лікувальні заходи щодо окремих форм цієї патології, які були виділені в останні роки.

**Мета** - на підставі вивчення літературних джерел переважно за період 10 років проаналізувати існуючі на сьогодні дані щодо гетерогенності Ож та основних патогенетичних чинників його розвитку

### Методи та матеріали

Було проведено електронний пошук у базах даних MEDLINE/PubMed, Google Scholar та Web of Science за ключовими словами «ожиріння», «гетерогенність ожиріння», «етіопатогенез ожиріння». Автори ретельно ознайомилися з наданими матеріалами у статтях, які були знайдені за вказаним алгоритмом та опубліковані переважно за останні 10 років. Всі статті були сумлінно проаналізовані, та для подальшого вивчення були відібрані лише ті, в яких повідомлялися дискусійні точки зору або нові дані з питань, що обговорені у цьому огляді. Список літератури кожної статті, яка була ідентифікована за встановленими критеріями, також було проаналізовано, щоб знайти інші відповідні джерела.

### Отримані дані та їх обговорення

#### Епідеміологія

Незважаючи на популяційні відмінності, географічні особливості та різні соціально-економічні умови, а також існуючі рекомендації та здійснення заходів щодо профілактики та лікування Ож, частота розвитку та розповсюдженість цієї патології у світі неухильно збільшується. Дослідники, які вивчали тенденції статистичних показників щодо Ож в багатьох країнах, встановили зростання його поширеності в період з 2008 року по 2016 рік майже повсюдно. Так, якщо в цілому у 2008 р. страждали на Ож близько 500 мільйонів дорослих, або 10–14 % світового населення, то з 2008 р. по 2016 р. ця цифра досягла 671 мільйона зі збільшенням поширеності Ож у всіх регіонах. Водночас найвищі показники спостерігалися серед чоловіків у західних країнах з високим рівнем доходу та серед жінок у Центральній Азії, Близькому Сході та Північній Африці. Відповідно до результатів національного дослідження, поширеність Ож у США з 2000 по 2018 рр. серед дорослого населення країни зросла до більш ніж 42 %, а розповсюдженість важкого (морбідного) Ож (індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) за період спостереження

подвоїлася до 9,2 % [3]. У більшості європейських країн за останні 10 років кількість осіб з Ож підвищилася з 10% до 40 %, зокрема в Англії, де цей показник зріс більш ніж утричі [4].

Опубліковані в 2019 р. дані свідчать, що у багатьох країнах з низьким і середнім рівнем доходу у мешканців сільської місцевості ІМТ, який є загально визнаним коефіцієнтом, що дозволяє оцінити ступінь Ож на основі відношення маси людини до її зросту, збільшився з тією ж швидкістю або навіть швидше, ніж у міських. Зазначено, на думку дослідників, ставить під сумнів парадигму урбанізації як ключової рушійної сили глобальної епідемії Ож. Цей висновок, з погляду авторів, має широке значення для політики в галузі харчування, спрямованої на боротьбу з недоїданням та Ож [3].

По Україні наводяться неоднорідні статистичні показники. Однак, попри певні суперечливості, епідеміологічні дані з різних джерел підтверджують несприятливість існуючої ситуації в країні щодо поширеності зазначеної патології. Згідно з результатами низки вибіркового досліджень, які були проведені в Україні, можна припустити наявність надмірної маси тіла приблизно у 29,5–29,7 % жінок та 14,8–37,5 % чоловіків, Ож – у 20,4–23,6 % жінок та у 11–14,6 % чоловіків [5]. Інші дані свідчать про наявність надлишкової маси тіла у 50,5 % чоловіків та у 56 % жінок української популяції [6]. Офіційні джерела вказують на проблеми з надлишковою масою більш ніж у половини дорослого населення України, причому поширеність Ож серед жінок у 1,7 разів вища, ніж серед чоловіків [7]. Варто зауважити, що будь-які статистичні показники по Україні є «вершиною айсберга», оскільки наявність у пацієнта надмірної маси тіла та Ож фіксується лише при його зверненні до лікаря з приводу будь-якої супутньої патології і не всіма лікарями.

В цілому, значний діапазон розбіжностей показників розповсюдженості Ож в різних країнах не завадив зробити висновок про високу ймовірність до 2030 р. наявності у 38 % дорослого населення світу надмірної ваги, а ще у 20 % Ож за умови збереження нинішніх тенденцій [8].

### Класифікації ожиріння

Класифікації Ож, які використовуються зараз у клінічній практиці та при проведенні наукових досліджень, ґрунтуються на тому чи іншому критерії. Так, з урахуванням етіопатогенетичних чинників Ож поділяють на первинне та вторинне. За такого поділу під первинним розуміють розвиток Ож за відсутності будь-якого основного захворювання. Вторинне Ож завжди пов'язано з основним патологічним процесом (хвороби ендокринних залоз, ураження центральної нервової системи та ін.) і в таких випадках є одним із його проявів. Водночас, навіть при цьому варіанті класифікації немає єдиної точки зору. Так, деякі автори до первинного Ож разом з аліментарно-конституційним відносять нейроендокринне, у тому числі гіпоталамо-гіпофізарне Ож та адипозогенітальну дістрофію (у дітей та підлітків). Інші дослідники взагалі не визнають існування гіпоталамічного Ож. Пропонується також етіопатогенетична класифікація Ож, відповідно до якої, вторинні форми цієї патології включають генетичні синдроми з супутнім Ож [5, 9].

За типом відкладення жирової тканини визначають абдомінальне Ож (або андроїдний, центральний, «верхній» тип), гіноїдне (або сіднично-стегновий, «нижній» тип) та змішане.

Загальноприйнятим методом оцінки ступеня Ож є індекс Кетле або ІМТ, що відбиває співвідношення зросту та маси людини. Однак, незважаючи на доступність і широке використання цього індексу, слід зазначити певну обмеженість його точності [10]. Так, встановлено, що ІМТ не є достовірним для дітей із незакінченим періодом зростання, спортсменів, осіб з добре розвиненою мускулатурою та вагітних, а для людей похилого віку внаслідок втрати м'язової маси зазначений індекс є менш точним маркером як надлишкової маси, так і Ож. Наявні відмінності у порогових значеннях ІМТ залежно від етнічної належності також обумовлюють необхідність ретельного аналізу цього показника у кожному конкретному випадку. Більш того, було доведено, що Ож за визначенням лише ІМТ є надзвичайно гетерогенним станом із різними серцево-судинними та метаболічними проявами в

окремих осіб, які можуть відрізнятися залежно від статі та віку [11].

Виділення стабільних форм Ож та Ож з прогресуючим перебігом на теперішній час спростовується аргументами на користь визначення Ож як хронічного патологічного рецидивуючого процесу [12].

### **Парадокс ожиріння та визначення його окремих форм**

В результаті низки досліджень останніх років був встановлений зворотний зв'язок між ІМТ та смертністю у пацієнтів з супутніми багатьма захворюваннями, зокрема: серцево-судинними, АГ, ЦД, гострими судинними катастрофами та ін., а також при проведенні гемодіалізу, хірургічних втручань. Це несподіване явище отримало назву феномен ожиріння-виживання (obesity-survival paradox), або парадокс Ож [13]. В подальших роботах було з'ясовано, що окрім ІМТ та величини відсотка жирової тканини, обсяг талії також демонструє наявність парадоксу Ож, особливо в осіб з серцево-судинною патологією. Так, Lavie С. J. та співавт. було з'ясовано, що серед хворих на серцево-судинні захворювання кращий прогноз спостерігався в осіб із надмірною масою тіла або Ож порівняно з особами з нормальною масою тіла [14]. Водночас, зазначений феномен не є загально визнаним. Деякі науковці не приймають наявні на сьогодні докази та вважають, що дослідження з вивчення парадоксу Ож мають певні методологічні обмеження, а саме: більшість з них є ретроспективним аналізом, в інших не був спеціально розроблений дизайн дослідження парадоксу Ож у якості основної мети; а у кількох роботах взагалі містяться дані про попередню ненавмисну втрату хворими маси тіла [15]. Відповідно до зазначеного, обґрунтовується необхідність проведення перспективних широкомасштабних досліджень для кращого розуміння клінічної значущості цього феномена Ож.

Застосування біоімпедансометрії в клінічних дослідженнях та впровадження даного методу в клінічну практику стало підставою для ствердження щодо

гетерогенності Ож з виділенням його окремих форм.

На сьогодні, відповідно до аналізу результатів комплексного обстеження хворих на Ож з визначенням складу тіла, зокрема, відсотку жирової тканини в організмі, а також наявності та ступеня гормонально-метаболических зсувів, визначають:

- метаболічно здорове Ож (Metabolically Healthy Obesity, МНО);
- метаболічне Ож з нормальною масою тіла (Metabolically Obese normal weight, MONW);
- саркопенічне Ож (Sarcopenic Obesity, SO);
- метаболічно нездорове Ож (Metabolically Unhealthy Obesity, MUO) [16].

### *Метаболічно здорове ожиріння (МНО)*

Концепція МНО ґрунтується на даних клінічних спостережень щодо наявності осіб з Ож, у яких не вдалося виявити будь-які кардіометаболічні аномалії. За відсутності стандартизованого визначення МНО, додатково до діагнозу Ож (ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) пропонуються наступні діагностичні критерії цієї форми: тригліцериди (ТГ) сироватки натщесерце  $\leq 1,7$  ммоль/л ( $\leq 150$  мг/дл); рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у сироватці  $> 1,0$  ( $> 40$  мг/дл) (у чоловіків) або  $> 1,3$  ммоль/л ( $> 50$  мг/дл) (у жінок); систолічний артеріальний тиск (сАТ)  $\leq 130$  мм рт.ст.; діастолічний АТ (дАТ)  $\leq 85$  мм рт.ст.; рівень глюкози в крові натще  $\leq 6,1$  ммоль/л ( $\leq 100$  мг/дл); відсутність медикаментозного лікування дисліпідемії, ЦД або АГ, а також відсутність будь-яких проявів серцево-судинних захворювань. Між тим, ці діагностичні критерії МНО не є загальноприйнятими, та у різних дослідженнях з вивчення МНО спостерігається певна їх неоднорідність, насамперед, відносно рівня АТ та показників глікемії. Зазначене є важливим обмеженням щодо інтерпретації досліджень з вивчення цієї форми Ож, а також однією з

причин виникнення низки дискусійних питань, зокрема, стосовно розповсюдженості. Згідно з отриманими на сьогодні результатами, стверджується про поширеність МНО, залежно від віку, статі, популяційних особливостей та обраних діагностичних критеріїв, приблизно від ~10 % до 50 % дорослих із Ож.

Доведено, що особи з МНО характеризуються нижчим кардіометаболічним ризиком, нижчим вмістом ліпідів у гепатоцитах та вісцерального жиру, нижчими рівнями маркерів запалення, кращою чутливістю до інсуліну та нормальною функцією жирової тканини порівняно з пацієнтами з МУО. Однак, якщо деякі дослідження підтвердили відсутність підвищеного ризику серцево-судинних захворювань і смертності серед осіб з МНО, особливо порівняно з хворими на метаболічний синдром (МС), то кілька інших науковців виявили вищий ризик серцево-судинних захворювань, захворюваності на рак та смертності у пацієнтів з МНО порівняно з метаболічно здоровими людьми з нормальною масою тіла. Зберігається також відкритим принципове питання: чи є МНО окремою формою Ож або це динамічний стан. На сьогодні все більше доказів отримано на користь ствердження щодо транзитного фенотипу МНО із особливо високою поширеністю у жінок у пременопаузі та зниженням частоти з віком, який може перетворюватися на МУО. Водночас, нез'ясованим залишається той ступінь, до якого МНО обґрунтовано вважати доброякісним станом із меншим ризиком несприятливих подій для здоров'я та смертності від усіх причин [17-19].

Слід погодитися з точкою зору, що концепція МНО у якості модельної системи людини при проведенні подальших досліджень може надати важливу інформацію для з'ясування та розуміння механізмів того, як накопичення, несприятливий розподіл та дисфункція жирової тканини впливають на виникнення та прогресування метаболічних та серцево-судинних порушень, а також виявити детермінанти та модифіковані чинники ризику щодо профілактики трансформації МНО у МУО.

*Метаболічне ожиріння з нормальною масою тіла (MONW)*

Відповідно до найпоширенішого визначення, до діагностичних маркерів MONW відносять наявність нормальної маси тіла (за рівнем ІМТ) у поєднанні з високим відсотком жирової тканини та високим ступенем метаболічної дисрегуляції. Таке сполучення пов'язане зі значним ризиком розвитку МС, кардіометаболічної дисфункції та високою смертністю [20]. Shea J.L. та співавт. стверджують, що майже у 25 % осіб із нормальною масою тіла виявляються асоційовані з Ож метаболічні зсуви. На підставі отриманих результатів ці автори встановили, що особи з підвищеним відсотком жирової тканини, за даними подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA), незважаючи на нормальний ІМТ, мають високий ризик розвитку кардіометаболічних захворювань [21]. Співвідносні дані отримали Oliveros E. та співавт., які підтвердили наявність найвищого ризику смертності у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з нормальним ІМТ у поєднанні з центральним типом розподілу жирової клітковини порівняно з особами з іншими формами Ож [20].

На сьогодні встановлено, що MONW часто характеризується надлишком вісцеральної жирової тканини та ектопічними жировими відкладеннями, певним підвищенням маркерів запалення жирової тканини, порушеннями адипокінового профілю, зменшенням маси скелетних м'язів та низькою кардіореспіраторною резистентністю.

Виділення MONW як окремої форми ОЖ поставило під сумнів існуюче розуміння патогенетичних зв'язків ОЖ та метаболічної дисфункції. Більш того, в осіб з MONW нормальна маса тіла може маскувати супутні захворювання та призводити до неадекватної оцінки наявних обмінних порушень [22]. На теперішній час дані щодо патогенетичних чинників розвитку та прогресування MONW дуже обмежені та суперечливі. Відповідно, відсутні розробки з ефективної медикаментозної терапії цієї форми Ож. З урахуванням зазначеного обґрунтовується потреба в додаткових дослідженнях, результати яких сприяли б кращому розумінню характеристики фенотипу MONW, дозволили б встановити патогенетичні ланки

метаболических порушень за відсутності Ож та оцінити потенційні методи лікування.

#### *Саркопенічне ожиріння (SO)*

SO – форма Ож, яка, аналогічно MONW, пов'язана зі збільшенням відсотку жирової тканини, але, на відміну від MONW, виникає переважно за рахунок зниження кількості м'язової тканини. Тобто, відповідно до сучасних уявлень, SO визначається як хронічний стан із співіснуванням надлишку жирової тканини та низької м'язової маси/функції. Попри незадовільну верифікацію та неоднорідність статистичних даних, зростання поширеності SO встановлено в усьому світі. Вказане пов'язується з поступовим старінням населення, збільшенням кількості осіб з надлишковою масою тіла та Ож, а також змінами протягом останніх кількох десятиліть способу життя. На сьогодні встановлений взаємозв'язок між старінням, низькою фізичною активністю, нездоровими харчовими звичками та морфо-функціональними порушеннями жирової тканини, резистентністю до інсуліну, запаленням та окислювальним стресом. Все зазначене призводить до кількісного та якісного зниження м'язової та збільшення жирової маси. Висловлюється припущення, що низка розладів, які впливають на метаболізм, фізичну працездатність і якість життя, можуть бути пов'язані саме з SO, хоча поки що не встановлено, чи діють саркопенія та Ож синергічно [23]. З огляду на вказані особливості даної форми Ож, лікування, спрямоване на зниження ваги тіла, одночасно може поставити під загрозу здатність до зберігання м'язової функції та маси, особливо за наявності коморбідної з Ож патології. Нові дані свідчать, що низька м'язова маса та її якість мають сильний негативний прогностичний вплив на людей з Ож та можуть призвести до м'язової слабкості, зниження або втрати працездатності та навіть до інвалідності. Тут варто зауважити, що обізнаність серед лікарів та дослідників про важливість підтримки скелетних м'язів при Ож є недостатньою, що, у поєднанні з неспецифічністю клінічних проявів SO, обумовлює низький рівень діагностування цієї форми ОЖ [24].

Термін «саркопенічне ожиріння» був запропонований для ідентифікації Ож з низькою функцією та масою скелетних м'язів, але його використання в основному обмежене популяцією пацієнтів похилого віку, і консенсусу щодо його визначення та діагностичних критеріїв до теперішнього часу не досягнуто. З метою оптимізації верифікації SO експертами Європейського товариства з клінічного харчування та метаболізму (ESPEN) та Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) пропонується розглядати діагноз SO в осіб різних вікових категорій. До груп ризику розвитку SO дослідники віднесли осіб з підвищеним ІМТ або обсягом талії, а також маркерами низької маси та функції скелетних м'язів. Діагностичні процедури, за ствердженням цих авторів, повинні включати оцінку функції скелетних м'язів, а тільки потім оцінку складу тіла, в результаті чого наявність надлишкового накопичення жирової тканини та низької маси скелетних м'язів може підтвердити діагноз SO [25].

На теперішній час знання щодо поширеності SO при різних клінічних станах та в різних групах пацієнтів, впливу даної форми Ож на стратифікацію ризику пацієнтів та ефективність стратегії лікувально-профілактичних заходів залишаються вкрай недостатніми. Зокрема, оптимальні варіанти дієти та медичні стратегії для збереження м'язової маси в осіб з Ож є, в основному, невизначеними.

#### *Метаболічно нездорове ожиріння (MUO)*

MUO передбачає поєднання Ож та системних гормонально-метаболических розладів, зумовлених саме надлишковим накопиченням вісцерального та ектопічного жиру. MUO характеризується, насамперед, інсулінорезистентністю (ІР) з відповідними порушеннями вуглеводного обміну різного ступеня, атерогенною дисліпідемією, системним запаленням низького рівня та ін. [26]. Саме MUO визнано на сьогодні основною складовою МС, критерії діагностики якого залишаються предметом жвавої дискусії. Найбільш визнаними та розповсюдженими на сьогодні є такі, що були запропоновані у 2005 р. Міжнародною діабетологічною федерацією (International Diabetes Federation, IDF). Згідно з

критеріями IDF, до маркерів віднесено наявність Ож центрального типу, визначеного за обсягом талії у сантиметрах, з урахуванням специфіки для різних етнічних груп (європейці:  $\geq 94$  см – у чоловіків,  $\geq 80$  см – у жінок) у поєднанні з будь-якими двома з таких чотирьох перерахованих, а саме:

- підвищений рівень ТГ ( $\geq 1,7$  ммоль/л);
- знижений рівень ХС ЛПВЩ ( $< 1,03$  ммоль/л у чоловіків,  $< 1,29$  ммоль/л у жінок) або проведення специфічної терапії з приводу дисліпідемії;

- АГ - рівень сАТ  $\geq 130$  мм рт. ст., або рівень дАТ  $\geq 85$  мм рт. ст., або гіпотензивна терапія з приводу раніше діагностованої АГ;

- г) підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л або раніше діагностований ЦД 2 типу [27].

Таким чином, на теперішній час виділено декілька форм Ож, які відрізняються клінічним перебігом, патогенетичними чинниками розвитку та прогресування, ступенем кардіоваскулярного ризику та, ймовірно, адекватними підходами до лікування.

### Основні етіопатогенетичні ланки ожиріння

З урахуванням гетерогенності та мультифакторіальності Ож виділення провідного етіологічного чинника залишається досить дискусійним і складним питанням. До винятків, вочевидь, слід віднести випадки вторинної форми цієї патології, коли Ож є одним із симптомів і патогенетично пов'язано з основним захворюванням. Взагалі вважається, що Ож обумовлено генетичними, гормонально-метаболічними, поведінковими факторами та факторами навколишнього середовища.

#### Генетичні фактори

Спадкова схильність до певного значення ІМТ встановлена на рівні близько 60 %, а залежність збільшення маси тіла від генетичного компонента спостерігається у 30–50 % випадків.

Генетичні фактори надають впливу на низку сигнальних молекул і рецепторів структур гіпоталамуса та шлунково-кишкового тракту. Ідентифікація рідкісних випадків моногенного Ож показала, що гіпоталамічні центри та мозково-жирова вісь відіграють важливу роль у регуляції енергетичного гомеостазу, апетиту,

почуття голоду та насичення. Генетичні чинники можуть бути як спадковими, так і виявлятися внаслідок впливу умов, що склалися в період внутрішньоутробного розвитку (так званий генетичний імпринтинг). У поодиноких осіб Ож є наслідком генетично обумовленого порушення синтезу пептидів, що регулюють споживання їжі (наприклад, лептину) або відхилень в їх рецепторах (зокрема, меланокортин-4 рецептор). Так, доведено, що мутації в гені лептину викликають Ож через майже не пригнічуване переїдання [28].

Спроби зрозуміти генетичну основу Ож дозволили виявити численні гени, пов'язані з синдромним моногенним, несиндромним моногенним, олігогенним і полігенним Ож. Відповідно до результатів загальногеномних асоціаційних досліджень, за останнє десятиліття було виявлено 227 генетичних варіантів, які залучені до різних біологічних шляхів (центральна нервова система, сприйняття їжі та процеси травлення, диференціація адипоцитів, передача сигналів інсуліну, метаболізм ліпідів, біологія м'язів і печінки, кишкова мікробіота) та асоційовані з полігенним Ож. На сьогодні встановлено, що генетичні чинники також регулюють енергетичний баланс, зокрема, рівень основного обміну, термогенез, обумовлений як споживанням їжі, так і фізичною активністю. Стверджується, що генетично обумовленим більшою мірою є розподіл жиру, особливо абдомінального (внаслідок чого збільшується ризик МС), ніж загальна кількість жирової тканини в організмі. Досягнення у вивченні епігенетичних мінливостей та взаємодії генів із середовищем дали додаткове розуміння спадковості Ож [29]. Крім того, отримані дані дозволили ідентифікувати спільні гени, які пов'язані з Ож та поєднаними з Ож захворюваннями, зокрема ЦД, АГ, ІХС, синдромом полікістозних яєчників, раком молочної залози та нирок [30]. Незважаючи на з'ясування низки питань стосовно спадкової схильності до Ож, розуміння біологічних механізмів щодо специфічного ризику, яке сприяє розвитку цієї патології, залишається недостатнім.

Звичайне (багатофакторне) Ож, що, швидше за все, є результатом узгодженої взаємодії генетичних, епігенетичних факторів та

факторів навколишнього середовища, чітко пов'язане з генетичною схильністю через численні варіанти ризику, які, однак, становлять лише незначну частину загальної варіабельності ІМТ. Негенетичні фактори, такі як харчова поведінка або фізична активність, сильно модулюють індивідуальний ризик розвитку Ож. Ці фактори можуть взаємодіяти з генетичною схильністю до Ож через епігенетичні механізми [28].

#### *Споживання їжі та енергетичний баланс*

За сучасними уявленнями, одним з основних патогенетичних механізмів, що призводять до розвитку Ож, є енергетичний дисбаланс, що полягає у невідповідності між кількістю калорій, що надходять з їжею, та енергетичними витратами організму. Найчастіше це відбувається внаслідок порушення харчування: надлишкового надходження енергії з їжею порівняно з енерговитратами, якісних відхилень у співвідношенні харчових речовин від прийнятих норм раціонального харчування (надмірного споживання жирної їжі та вуглеводів) або порушення режиму харчування – переміщення основної частки добової калорійності їжі на вечірні години [31]. Домінує точка зору, що особливо «нездорова» їжа з високим вмістом жирів та цукру стимулює центри насичення мозку та викликає звикання. Водночас, останні дослідження показали, що дієти зі зниженою калорійністю призводять до клінічно значущої втрати маси тіла незалежно від складу харчових продуктів [32]. Надлишок енергії, що надходить з їжею у вигляді ТГ, відкладається в жирових клітинах - адипоцитах, викликаючи збільшення їх розмірів та наростання маси тіла. Збільшення обсягу кожної жирової клітини, у якій стабільно зберігаються жири, призводить до гіпертрофічного Ож. Значне зростання кількості адипоцитів є основою для гіперпластичного Ож, яке зазвичай розвивається з дитячого віку. При змішаному Ож, спостерігається як збільшення обсягу, так і кількості адипоцитів.

Збільшення кількості жирової тканини є головною ланкою порушення «метаболічної гнучкості», яка необхідна для пристосування до змін в режимі харчування,

зовнішньої температури, фізичної активності та інших чинників навколишнього середовища.

*Стиль життя, харчова поведінка та інші фактори, які сприяють розвитку та прогресуванню Ож*

Незбалансоване харчування, яке є одним з факторів, що провокують розвиток та прогресування Ож, багато в чому залежить від соціальних, етнічних, економічних та інших чинників, які визначають спосіб життя. При значній поширеності Ож в усьому світі зберігаються відмінності за цим показником серед різних країн, що пов'язується насамперед із національними традиціями харчування, соціально-економічним статусом населення, етнічними особливостями [33].

Незалежним фактором ризику Ож є також малорухливий спосіб життя. Результати довгострокових досліджень демонструють зв'язок між фізичною активністю і підтримкою маси тіла та довели потенційно шкідливий вплив сидячого способу життя на енергетичний баланс. Встановлено, що дієта в поєднанні з фізичною активністю призводить до більшої втрати ваги, ніж лише дієта [31].

Сімейні форми Ож відбивають роль не тільки спадкової схильності, а й сімейних традицій і харчових звичок. Положення про те, що у повних батьків найчастіше бувають повні діти, однаково відноситься як до рідних, так і до прийомних дітей [9]. Водночас, слід зазначити, що за розвитку Ож у дитинстві значно складніше знизити масу тіла у подальшому дорослому житті. Окрім того, у 60% дорослих людей, які страждають на Ож, надмірне збільшення маси тіла починалося в дитячому віці і в динаміці супроводжується більш вираженим прогресуванням ОЖ і більшою частотою супутніх захворювань, ніж при Ож з маніфестацією у дорослому періоді життя [34].

Виявлена кореляція між масою тіла людини та рівнем її освіти, та визнання того факту, що Ож менш поширене серед освічених осіб,



віддзеркалює, вочевидь, вплив соціально-економічних чинників та стилю життя на розвиток цієї патології.

На сьогодні низкою авторів Ож розглядається як нейро-поведінкове захворювання зі спадковою схильністю, що значною мірою опосередковано харчовою поведінкою та чутливе до навколишнього середовища. За думкою цих дослідників, генетичні фактори мають явний вплив на споживання макронутрієнтів та особливості харчової поведінки, які пов'язані з апетитом [35]. Вважається, що принаймні дві патологічні звички харчування можуть бути пов'язані з Ож, а саме:

- компульсивне переїдання, яке передбачає швидке поглинання великої кількості їжі з суб'єктивним відчуттям втрати контролю під час переїдання та дистресом після нього; така форма Ож характеризується хвильоподібним перебігом (багато кілограмів то набираються, то скидаються) у поєднанні з вираженими психологічними розладами;

- синдром нічного харчування, що складається з ранкової анорексії, вечірньої гіперфагії та безсоння, а також вживання їжі посеред ночі.

Аналогічні, але менш екстремальні моделі поведінки, ймовірно, сприяють появі надмірної маси тіла у багатьох людей, зокрема, прийом їжі після вечері.

Порушення харчової поведінки можуть спричинятися стресовими ситуаціями, прийомом деяких лікарських засобів, а також недотриманням режиму дня (співвідношення періодів сну – бадьорювання). Так, нестача сну (зазвичай, менш ніж 6-8 годин на добу) призводить до збільшення ваги шляхом зміни рівня гормонів насичення з відповідною подальшою активацією відчуття голоду. Окрім впливу на харчову поведінку, стресові ситуації, на думку деяких дослідників, супроводжуються гормональними змінами. Так, під час стресу підвищується рівень кортизолу, що стає причиною надлишкового утворення абдомінального жиру [36]. Наведена гіпотеза пояснює розвиток абдомінального Ож на тлі тривалого стресу.

В даний час продовжується вивчення взаємодії різних ендогенних речовин, що визначають харчову поведінку та рівень

метаболізму, таких як лептин, інсулін, грелін, холецистокінін та інші.

Hanson P. та співавт., виходячи з аналізу результатів досліджень, провели оцінку дії зовнішніх чинників на розвиток Ож. Зокрема, наводяться дані про хімічні речовини, що руйнують ендокринну систему (наприклад, сигаретний дим, бісфенол А, антипірени, фталати, поліхлоровані дифеніли та інші стійкі органічні забруднювачі). Вказані речовини, змінюючи метаболічні процеси за допомогою епігенетичної або ядерної активації, збільшують схильність до Ож. Передбачається, що вплив деяких з цих сполук на організм внутрішньоутробно, у дитинстві або у дорослому віці може також сприяти виникненню Ож [37]. Цілком зрозумілим є безпосередній зв'язок між збільшенням вмісту у зовнішньому середовищі хімічних речовин, які руйнують ендокринну систему, та промисловими викидами в атмосферу, обумовленими діяльністю людини. Тобто не можна виключити роль цього чинника у зростанні поширеності Ож.

#### *Інсулінорезистентність та гормони жирової тканини*

Виникнення Ож, переважно абдомінального (центрального, вісцерального), супроводжується ІР та, як наслідок, гіперінсулінемією. На даний час підтверджено взаємозв'язок між Ож та формуванням ІР. Доведено, що зі збільшенням маси тіла на 35–40% від норми чутливість тканин до інсуліну знижується на 40%. ІР визначається як порушення біологічної відповіді на інсулінову стимуляцію тканин-мішеней, насамперед печінки, м'язів та жирової тканини з відповідним подальшим погіршенням утилізації глюкози, компенсаторним збільшенням секреції бета-клітинами ендогенного інсуліну та гіперінсулінемією. Тривала гіперінсулінемія є провідним фактором ризику розвитку дисліпідемії з посиленням ліполізу в адипоцитах, зсувів білкового обміну, які призводять до порушень синтезу білка в м'язах та виникнення схильності до саркопенії, ендотеліальної дисфункції, а далі, як ланцюгової реакції, до АГ та хронічної серцевої недостатності. Метаболічними наслідками ІР визнані гіперглікемія, дисліпідемія, гіперурикемія, підвищення маркерів запалення та

протромбічного стану. Окрім того, ІР є основним патогенетичним фактором розвитку ЦД 2 типу [38].

Важливою складовою механізмів патогенезу Ож є власне жирова тканина, яка володіє ендо-, ауто- і паракринною функціями. На теперішній час вона вважається одним із найбільших ендокринних органів в організмі, а також активною тканиною для клітинних реакцій і метаболічного гомеостазу, а не лише інертною структурою для зберігання енергії. Функціональний плейотропізм жирової тканини залежить від її здатності синтезувати та вивільняти велику кількість гормонів, цитокінів, білків позаклітинного матриксу та факторів росту, а також вазоактивних факторів, які спільно називаються адипокінами. Зараз відомо понад 100 адипокінів, які є гетерогенними за своїми морфо-функціональними властивостями. Найбільш вивченими є лептин, адипонектин, резистин, вісфатин, фактор некрозу пухлин -  $\alpha$ , ліпопротеїнова ліпаза та інші. Зазначені гормоноподібні речовини впливають на різноманітні фізіологічні та патофізіологічні процеси, а саме: метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, процеси згортання крові, ангіогенез, утворення кісткової тканини, процеси запалення, пухлинного росту тощо [39]. За розвитку Ож надмірне накопичення вісцерального жиру викликає дисфункцію самої жирової тканини, що значною мірою сприяє виникненню супутніх, пов'язаних з Ож, захворювань. Механізми, що лежать в основі дисфункції жирової тканини, включають гіпертрофію та гіперплазію адипоцитів, посилене запалення, порушення ремоделювання позаклітинного матриксу та фіброз разом зі зміненою секрецією адипокінів [40]. Результатами низки досліджень доведено, що за розвитку Ож виникає перевантаження жирової тканини ліпідами, що призводить до її дисфункції. Коли жирова тканина втрачає здатність накопичувати енергію у формі жиру, вона стає джерелом прозапальних цитокінів, порушуючи регуляцію секреції адипокінів і викликаючи вивільнення великої кількості вільних жирних кислот. Вказане призводить до розвитку хронічної системної запальної реакції низького рівня в різних тканинах

(жировій, м'язовій, печінці та ендотелії кровоносних судин) та провокує виникнення супутньої Ож патології [41].

Крім зазначених етіопатогенетичних чинників, останніми роками з'явилися дані, які підтверджують важливу роль мікробіоти кишечника як визначального фактору здоров'я та як фактору, що сприяє розвитку багатьох хронічних захворювань, у тому числі Ож та метаболічних зсувів. Отримані результати демонструють типову ознаку кишкової мікробіоти при Ож, зокрема зменшене співвідношення видів *Bacteroides/Firmicutes*. Однак, такі кореляції, за думкою низки авторів, виключають будь-яке тверде визначення причинно-наслідкового зв'язку щодо впливу різноманітності мікробіоти на метаболічний стан і масу тіла. Нещодавно було також виявлено, що лікування антибіотиками у ранньому дитинстві змінює кишкову мікрофлору та може призвести до збільшення ваги та Ож надалі.

На підставі встановлених даних припускається, що зсуви у складі кишкової мікрофлори сприяють порушенню захисної епітеліальної оболонки стінки кишечника, а розвиток запалення після порушення регуляції мікробіоти пов'язаний з аномальною транслокацією бактерій у кишкову стінку. Така бактеріальна транслокація може впливати на гіпоталамічну регуляцію апетиту та метаболічні процеси через вісь «мікробіота-кишечник-мозок» і таким чином сприяти збільшенню маси тіла. Транслоковані бактерії з кишечника можуть мати прямий вплив на гіпоталамус або діяти опосередковано через зміни у вивільненні інкретину, запальний стан, вагусні аферентні сигнали або деякі досі невідомі механізми.

Пропонуються подальші дослідження щодо з'ясування будь-якого потенціалу шкідливого метаболічного ефекту кишкової мікробіоти [37, 42].

Таким чином, встановлено різноманітність етіопатогенетичних факторів у розвитку Ож, взаємодія яких та роль кожного з них, зокрема у формуванні окремих форм Ож, потребує подальшого вивчення.

**Висновки**

1. Синдром гепатомегалії при багатьох. Ожиріння є хронічним мультифакторіальним гетерогенним захворюванням, окремі клінічні форми якого відрізняються за перебігом та рівнем метаболічних порушень.

2. Етіопатогенетичні чинники розвитку та прогресування ожиріння є багатфакторними і включають генетичну схильність, фактори зовнішнього та внутрішнього середовища, харчову поведінку та гормонально-метаболічні зсуви.

3. Відповідно до отриманих на сьогодні даних щодо гетерогенності ожиріння та патогенетичних механізмів його розвитку потрібна нова загальноприйнята характеристика та класифікація цієї патології.

**Список літератури**

- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-298. DOI:10.1038/s41574-019-0176-8
- World Health Organization (2015) Obesity and overweight. Fact sheet N°311. Updated January 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Malik VS, Willet WC, Hu FB. Nearly a decade on - trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Nov;16(11):615-616. DOI: 10.1038/s41574-020-00411-y.
- Agha M, Agha R. The rising prevalence of obesity: part A: impact on public health. *Int J Surg Oncol (N Y).* 2017 Aug;2(7):e17. DOI: 10.1097/IJ9.0000000000000017.
- Korylchuk NI. Ожиріння як передумова метаболічного синдрому (огляд літератури). *ВНД.* 2018;2:24-28. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9192>.
- Примаченко ВІ. Ожиріння як актуальна медична проблема XXI століття: сучасний погляд на хворобу людства. *Проблеми екології і медицини.* 2018;22(5-6):25–27. DOI: 10.31718/mer.2018.22.5-6.06.
- Срмоленко НО, Зарудна ОІ. Надлишкова маса тіла та основні фактори, що спричиняють її розвиток. *Медсестринство.* 2016;2:38-40. DOI: 10.11603/2411-1597.2016.2.7426.
- Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care.* 2016;43(1):121-ix. DOI:10.1016/j.pop.2015.10.001.
- Біловол ОМ, Ковальова ОМ, Попова СС, Тверетінов ОБ. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога. Тернопіль: ТДМУ, 2009. 620 с.
- Adab P, Pallan M, Whincup PH. Is BMI the best measure of obesity? *BMJ.* 2018 Mar 29;360:k1274. DOI: 10.1136/bmj.k1274.
- Blundell JE, Dulloo AG, Salvador J, Frühbeck G; EASO SAB Working Group on BMI. Beyond BMI-phenotyping the obesities. *Obes Facts.* 2014;7(5):322-328. DOI:10.1159/000368783.
- Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease

- process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017;18(7):715-723. DOI:10.1111/obr.12551
- Bosello O, Donataccio MP. Obesity paradox. *Eat Weight Disord.* 2013;18(4):447-448. DOI:10.1007/s40519-013-0080-5.
  - Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14):1345-1354. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.022.
  - Lechi, A. The obesity paradox: is it really a paradox? *Hypertension. Eat Weight Disord.* 2017;22:43–48. DOI: 10.1007/s40519-016-0330-4.
  - Bosello O, Donataccio MP, Cuzzolaro M. Obesity or obesities? Controversies on the association between body mass index and premature mortality. *Eat Weight Disord.* 2016;21(2):165-174. DOI:10.1007/s40519-016-0278-4.
  - Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa004. DOI:10.1210/edrv/bnaa004.
  - April-Sanders AK, Rodriguez CJ. Metabolically Healthy Obesity Redefined. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e218860. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8860.
  - Tian S, Liu Y, Feng A, Lou K, Dong H. Metabolically healthy obesity and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a protocol for a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ OPEN.* 2019;9(10):e032742. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032742.
  - Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):426-433. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.003.
  - Shea JL, King MT, Yi Y, Gulliver W, Sun G. Body fat percentage is associated with cardiometabolic dysregulation in BMI-defined normal weight subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(9):741-747. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.11.009.
  - Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the 'metabolically obese, normal-weight' phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19(6):408-417. DOI:10.1097/MCO.0000000000000317.
  - Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens).* 2018;17(3):321-331. DOI: 10.1007/s42000-018-0049-x.
  - Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, et al. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt A):1787-1793. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.04.018.
  - Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Clin Nutr.* 2022;41(4):990-1000. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.11.014.
  - Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyövälti E, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health.* 2011;11:754. DOI: 10.1186/1471-2458-11-754.
  - Asato CBH, Nelson-Hurwitz DC, Lee T, Grandinetti A. Comparative Analysis of Metabolic Syndrome Diagnostic Criteria and Its Effects on Prevalence in a Multiethnic Population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021;19(6):347-351. DOI: 10.1089/met.2020.0090.
  - Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism.* 2019;92:37-50. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.007.

29. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(12):943-986. DOI: 10.1042/CS20160136.
30. Su LN, Wang YB, Wnag CG, Wei HP. Network analysis identifies common genes associated with obesity in six obesity-related diseases. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017;18(8):727-732. DOI: 10.1631/jzus.B1600454.
31. Romieu I, Dossus L, Barquera S, et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers?. *Cancer Causes Control*. 2017;28(3):247-258. DOI: 10.1007/s10552-017-0869-z.
32. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009;360(9):859-873. DOI:10.1056/NEJMoa0804748.
33. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):231-240. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30026-9.
34. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(2):95-107. DOI: 10.1111/obr.12334.
35. Silventoinen K, Konttinen H. Obesity and eating behavior from the perspective of twin and genetic research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;109:150-165. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.12.012.
36. van der Valk ES, Savas M, van Rossum EFC. Stress and Obesity: Are There More Susceptible Individuals?. *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):193-203. DOI: 10.1007/s13679-018-0306-y.
37. Hanson P, Weickert MO, Barber TM. Obesity: novel and unusual predisposing factors. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820922018. DOI: 10.1177/2042018820922018.
38. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2022. Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>
39. Урбанович АМ. Гормони жирової тканини та їх клінічне значення. *Ендокринологія*. 2013;18(1):69-72.
40. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12997. DOI: 10.1111/eci.12997.
41. Gołacki J, Matuszek M, Matyjaszek-Matuszek B. Link between Insulin Resistance and Obesity-From Diagnosis to Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1681. DOI: 10.3390/diagnostics12071681.
42. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018;362(6416):776-780. DOI: 10.1126/science.aau5812.
1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298. DOI:10.1038/s41574-019-0176-8.
2. World Health Organization (2015) Obesity and overweight. Fact sheet N°311. Updated January 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. Malik VS, Willet WC, Hu FB. Nearly a decade on - trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Nov;16(11):615-616. DOI: 10.1038/s41574-020-00411-y.
4. Agha M, Agha R. The rising prevalence of obesity: part A: impact on public health. *Int J Surg Oncol (N Y)*. 2017 Aug;2(7):e17. DOI: 10.1097/IJ9.0000000000000017.
5. Korylchuk NI. Ozhyrinnia yak peredumova metabolichnoho syndromu (ohliad literatury). *VND*. 2018;2:24-28. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.2.9192>.
6. Prymachenko VI. Ozhyrinnia yak aktualna medychna problema KhKhI stolittia: suchasnyi pohliad na khvorobu liudstva. *Problemy ekolohii i medytsyny*. 2018;22(5-6):25-27. DOI: 10.31718/mep.2018.22.5-6.06.
7. Yermolenko NO, Zarudna OI. Nadlyshkova masa tila ta osnovni faktory, shcho sprychyniaut yii rozvytok. *Medsestrynstvo*. 2016;2:38-40. DOI: 10.11603/2411-1597.2016.2.7426.
8. Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care*. 2016;43(1):121-ix. DOI:10.1016/j.pop.2015.10.001.
9. Bilovol OM, Kovalova OM, Popova SS, Tveretinov OB. Ozhyrinnia v praktytsi kardiolooha ta endokrynolooha. Ternopil: TDMU, 2009. 620 s.
10. Adab P, Pallan M, Whincup PH. Is BMI the best measure of obesity? *BMJ*. 2018 Mar 29;360:k1274. DOI: 10.1136/bmj.k1274.
11. Blundell JE, Dulloo AG, Salvador J, Frühbeck G; EASO SAB Working Group on BMI. Beyond BMI-phenotyping the obesities. *Obes Facts*. 2014;7(5):322-328. DOI:10.1159/000368783.
12. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017;18(7):715-723. DOI:10.1111/obr.12551
13. Bosello O, Donataggio MP. Obesity paradox. *Eat Weight Disord*. 2013;18(4):447-448. DOI:10.1007/s40519-013-0080-5.
14. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1345-1354. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.022.
15. Lechi, A. The obesity paradox: is it really a paradox? *Hypertension*. *Eat Weight Disord*. 2017;22:43-48. DOI: 10.1007/s40519-016-0330-4.
16. Bosello O, Donataggio MP, Cuzzolaro M. Obesity or obesities? Controversies on the association between body mass index and premature mortality. *Eat Weight Disord*. 2016;21(2):165-174. DOI:10.1007/s40519-016-0278-4.
17. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa004. DOI:10.1210/edrv/bnaa004.
18. April-Sanders AK, Rodriguez CJ. Metabolically Healthy Obesity Redefined. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e218860. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8860.
19. Tian S, Liu Y, Feng A, Lou K, Dong H. Metabolically healthy obesity and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a protocol for a systematic

- review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ OPEN*. 2019;9(10):e032742. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032742.
20. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):426-433. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.003.
  21. Shea JL, King MT, Yi Y, Gulliver W, Sun G. Body fat percentage is associated with cardiometabolic dysregulation in BMI-defined normal weight subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(9):741-747. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.11.009.
  22. Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the 'metabolically obese, normal-weight' phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):408-417. DOI:10.1097/MCO.0000000000000317.
  23. Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):321-331. DOI: 10.1007/s42000-018-0049-x.
  24. Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, et al. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt A):1787-1793. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.04.018.
  25. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Clin Nutr*. 2022;41(4):990-1000. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.11.014.
  26. Pajunen P, Kotronen A, Korpi-Hyövälti E, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC Public Health*. 2011;11:754. DOI: 10.1186/1471-2458-11-754.
  27. Asato CBH, Nelson-Hurwitz DC, Lee T, Grandinetti A. Comparative Analysis of Metabolic Syndrome Diagnostic Criteria and Its Effects on Prevalence in a Multiethnic Population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2021;19(6):347-351. DOI: 10.1089/met.2020.0090.
  28. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.007.
  29. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(12):943-986. DOI: 10.1042/CS20160136.
  30. Su LN, Wang YB, Wnag CG, Wei HP. Network analysis identifies common genes associated with obesity in six obesity-related diseases. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017;18(8):727-732. DOI: 10.1631/jzus.B1600454.
  31. Romieu I, Dossus L, Barquera S, et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers?. *Cancer Causes Control*. 2017;28(3):247-258. DOI: 10.1007/s10552-017-0869-z.
  32. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009;360(9):859-873. DOI:10.1056/NEJMoa0804748.
  33. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):231-240. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30026-9.
  34. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(2):95-107. DOI: 10.1111/obr.12334.
  35. Silventoinen K, Kontinen H. Obesity and eating behavior from the perspective of twin and genetic research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;109:150-165. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.12.012.
  36. van der Valk ES, Savas M, van Rossum EFC. Stress and Obesity: Are There More Susceptible Individuals?. *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):193-203. DOI: 10.1007/s13679-018-0306-y.
  37. Hanson P, Weickert MO, Barber TM. Obesity: novel and unusual predisposing factors. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820922018. DOI: 10.1177/2042018820922018.
  38. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2022. Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>
  39. Urbanovych AM. Hormony zhyvrovi tkanyny ta yikh klinichne znachennia. *Endokrynolohiia*. 2013;18(1):69-72.
  40. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12997. DOI: 10.1111/eci.12997.
  41. Gołacki J, Matuszek M, Matyjaszek-Matuszek B. Link between Insulin Resistance and Obesity-From Diagnosis to Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1681. DOI: 10.3390/diagnostics12071681.
  42. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018;362(6416):776-780. DOI: 10.1126/science.aau5812..

## HETEROGENEITY OF OBESITY AND THE MAIN PATHOGENETIC FACTORS OF ITS DEVELOPMENT (a review of resources)

Vasilenko Olga, Tykhonova Tetiana

Mail for correspondence: olga.vasilenko@karazin.ua

**Summary. Introduction.** Among medical and social problems, obesity (Ob) occupies one of the leading places. This is related to the established pathogenetic connection of Ob with type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, acute vascular events, dementia, osteoarthritis, obstructive sleep apnea and some forms of cancer. Ob is also associated with social problems and reduced work capacity. Despite numerous studies on the study of Ob, a number of unresolved issues and controversial points of view remain.

**The aim** – is to analyze the currently existing data on the heterogeneity of Ob and the main pathogenetic factors of its development based on the study of literary sources, mainly for a period of 10 years.

**Materials and methods** – an electronic search was carried out in MEDLINE/PubMed, Google Scholar and Web of Science databases using the keywords "obesity", "obesity heterogeneity", "obesity etiopathogenesis" with subsequent analysis of literature sources published mainly in the last 10 years.

**The results.** To date, there is no single universally accepted classification of Ob, and those currently used in clinical practice and during scientific research are based on one or another criterion. Such criteria include etiopathogenetic factors, type of adipose tissue deposition, degree of weight gain, etc. The use of bioimpedancemetry became the basis for the assertion about the heterogeneity of Ob with the selection of its separate forms, namely: metabolically healthy Ob; metabolic Ob with normal body weight, sarcopenic and metabolically unhealthy Ob. Despite the lack of clear diagnostic criteria for each of these forms, their differences in clinical course, pathogenetic factors of development and degree of cardiovascular risk have been established. Considering the indicated heterogeneity, the selection of the leading etiological factor of Ob remains a rather controversial and difficult issue. The exceptions, obviously, should include cases of the secondary form of this pathology, when Ob is one of the symptoms and is pathogenetically related to the underlying disease. In general, it is believed that, being hereditary, Ob is the result of the interaction between genetic, hormonal-metabolic, behavioral and environmental factors.

**Conclusions.** Ob is a chronic multifactorial and heterogeneous disease, the individual clinical forms of which differ in the course and level of metabolic disorders. Etiopathogenetic factors of the development and progression of Ob are multifactorial and include genetic predisposition, factors of the external and internal environment, eating behavior and hormonal and metabolic shifts. According to the data obtained today regarding the heterogeneity of Ob and the pathogenetic mechanisms of its development, a new generally accepted characteristic and classification of this pathology should be accepted.

**Key words:** obesity, heterogeneity of obesity, etiopathogenesis of obesity

**For citation:** Vasylenko O, Tykhonova T. HETEROGENEITY OF OBESITY AND THE MAIN PATHOGENETIC FACTORS OF ITS DEVELOPMENT (a review of resources). Actual problems of modern medicine. 2022;9:70-83. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-08.

**Information about author**

Olga Vasylenko, PhD Assistant of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 6, Kharkov, Ukraine, 61022  
e-mail: olga.vasilenko@karazin.ua

<https://orcid.org/0000-0001-8684-4316>  
Tetiana Tykhonova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Doctor of Medical Sciences, professor, V. N. Karazin Kharkiv

National University, Svobody sq., 6, Kharkov, Ukraine, 61022  
e-mail: tmytkhonova@karazin.ua  
<https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>

Отримано: 04.06.2022 року  
Прийнято до друку: 14.09.2022 року  
Received: 04.06.2022  
Accepted : 14.09.2022

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.