

Е.В. Большова, к.м.н., руководитель отдела детской эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко» НАМН Украины

Проблема ожирения в подростковом периоде

Обзор литературы

Избыточная масса тела (МТ) и ожирение в последнее время являются одной из наиболее важных проблем практически во всех странах мира, поскольку значительно снижают качество и продолжительность жизни как взрослых, так и детей и подростков (Н.Т. Старкова, Е.В. Бирюкова, 2004; F. Rosner, 2010; K. Burstrom et al., 2010).

Глобальная эпидемия ожирения среди подростков обуславливает повышенный риск возникновения у них сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии (АГ); нарушения толерантности к глюкозе, атерогенной дислипидемии, развитие сопряженных с ожирением заболеваний, включая жировую инфильтрацию печени, ночное апноэ, ранний атеросклероз (A.P. Kong, C.C. Chow, 2010; T. Moffat et al., 2010). Рост распространенности ожирения приводит к резкому увеличению частоты сахарного диабета (СД) 2 типа среди населения в возрасте младше 18 лет. Так, в США 45% новых случаев СД 2 типа приходится на детей и подростков (A. Mohamadi, D.W. Cooke, 2010).

Профилактика ожирения в раннем возрасте играет основополагающую роль, поскольку позволяет предотвратить ожирение взрослых.

У 40% мужчин и 48,6% женщин, имевших ожирение в 18 лет, ожирение наблюдалось уже в 7-летнем возрасте (G. Stanc, J. Strel, 2010). Ожирение в детстве — значимый фактор риска ожирения в подростковом периоде; в то же время дети с нормальной МТ имеют очень низкий риск развития ожирения в подростковом возрасте (M. Huerta et al., 2010).

Отмечена четкая взаимосвязь между МТ родителей (особенно матери) и риском развития ожирения у ребенка; при наличии ожирения у родителей необходимо следить за МТ ребенка уже с самого раннего возраста (K.L. Whitaker et al., 2010).

Экспериментальными работами установлено, что ожирение у матери программирует развитие дисметаболического фенотипа, инсулинорезистентности (ИР) и жировой дистрофии печени у потомства, причем критическим считается ранний постнатальный период.

Предполагают, что в ядрах гипоталамуса происходят изменения сигналов, отвечающих за аппетит, в связи с высоким уровнем лептина в грудном молоке и неонатальной жировой ткани (J.A. Oben et al., 2010).

Жировая ткань в настоящее время рассматривается как важный эндокринный орган, который секретирует большое количество физиологически активных пептидов — адипоцитокинов, участвующих в обмене веществ у человека. Уровень адипоцитокинов в плазме может представлять собой чувствительный параметр алиментарного статуса, который отражает уровень запасов жировой ткани организма у детей и подростков с ожирением. Ожирение может быть определено как вялотекущее воспаление, которое ассоциируется с повышенным уровнем

лептина, резистина и грелина и сниженным уровнем адипонектина (M.C. Leoni et al., 2010). Обнаружена положительная корреляция между уровнем лептина и индексом ИР, лептина и индексом массы тела (ИМТ) (N. Brito et al., 2010). В настоящее время изучается роль лептина в развитии осложнений ожирения. У подростков с ожирением висцеральный жир коррелирует с количеством висцерального жира; адипонектин повышает чувствительность к инсулину, контролирует МТ, предотвращает атеросклероз; резистин влияет на энергетический гомеостаз и действие инсулина; грелин связан с обменом глюкозы.

Изменения в уровне пептидов, регулирующих аппетит, могут нарушать обмен нутриентов в течение пубертации. Так, пептид YY (РYY) является анорексигенным гормоном, уровень которого резко снижен у подростков с ожирением. РYY угнетает секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Самые низкие значения РYY и высокие ГнРГ определяются у мальчиков на 3-4-й стадии пубертата, у девочек — на 2-3-й стадии.

У подростков с ожирением в 12-15% случаев обнаруживается умеренное повышение уровня ТТГ и свободного Т₃, что не связано с факторами риска развития метаболических нарушений; при нормализации МТ эти показатели также приходят в норму (A. Grandone et al., 2010).

В последние 30 лет распространенность избыточной МТ и ожирения среди детей и подростков увеличилась почти в 3 раза. Резкое возрастание числа подростков с ожирением отмечается практически во всех странах мира; оно составляет от 3,8 до 51,7% (A.C. de Moraes et al., 2010). Наивысшие показатели в мире отмечены в Кувейте и Саудовской Аравии, где избыточная МТ и ожирение фиксируются у 40-46% подростков (S.W. Ng et al., 2010).

В Украине ожирение занимает второе место в структуре детской эндокринной патологии после диффузного зоба I ст. (13,99% всех пациентов в возрасте до 17 лет).

Определяющими в развитии избыточной МТ и ожирения признаны генетические факторы.

Последними исследованиями установлено наличие новых генетических вариаций, ассоциирующихся с рано возникающим ожирением (FTO, MC4R, TMEM18, SDCCAG8, и TNKS/MSRA) (A. Scherag et al., 2010).

Предполагают, что ожирение, возникающее в раннем возрасте, может быть обусловлено мутацией рецептора меланокортина-3 (MC3R). К настоящему времени известны три дефекта MC3R, которые способствуют превращению поступающих в организм нутриентов преимущественно в жир (D. Zegers et al., 2010).

TMEM18 — ген, связанный с ожирением и избыточной МТ; он обнаруживается в большинстве участков мозга, включая гипоталамус, однако его свойства до конца не изучены. На сегодняшний день показана четкая ассоциация rs6548238 и rs756131 локуса TMEM18 с повышенным риском развития ожирения (M.S. Almén et al., 2010).

Еще одним фактором, участвующим в развитии ожирения (вследствие повышения аппетита) в раннем возрасте, считают мутации мозгового нейротрофического фактора BDNF и/или его рецептора TrkB. Булимия значительно чаще встречается у носителей BDNF Val66Met. Попытки ограничения приема пищи, голодания, уменьшение частоты приемов пищи у таких пациентов в итоге приводят к перееданию. Эти данные могут объяснить неудачные попытки похудения у многих больных (K. Akkermann et al., 2010).

Американские ученые подтвердили связь ожирения у молодых пациентов с геном FTO; причем нуклеотид rs8057044 был наиболее характерен для представителей негроидной, а rs9939609 — европеоидной расы (S. Bolleball et al., 2010).

Обнаружены три гомозиготные мутации лептина, играющего важную роль в регуляции МТ. Вследствие таких мутаций у подростков имеет место выраженное ожирение с гиперфагией, нарушением функции иммунной системы, сниженным уровнем лептина в крови; иногда наблюдается гипогонадотропный гипогонадизм. При этом родители пациентов могут иметь нормальную МТ. Гомозиготная трансция (ТТА в ТСА) в экзоне 3 гена лептина приводит к тому, что лептин экспрессируется в жировой ткани, но удерживается внутри клетки. Подтверждено, что боковая цепь Leu72 играет основную роль для перемещения лептина внутрь клетки (P. Fischer-Posovszky et al., 2010).

При обследовании более 800 подростков в возрасте 12-16 лет установлено, что девушки-носители RR-генотипа имеют достоверно более высокий уровень лептина плазмы крови и большие значения ИМТ, чем носители QR-генотипа. Частота RR-генотипа у девушек с ожирением достоверно выше, чем у их сверстниц с нормальной МТ. Связь полиморфизма Q223R в гене LEPR с уровнем лептина и ИМТ наблюдается только у девочек (P. Riestra et al., 2010).

Кроме генетических факторов, в развитии ожирения у подростков огромную роль играют внешние факторы (пищевые привычки, образ жизни).

Одной из причин того, что избыточная МТ и ожирение среди подростков становятся серьезной проблемой в Европе, является систематическое употребление кондитерских изделий, дешевых блюд фаст-фуда, пиццы, сладких напитков, снежков. Автоматы по продаже таких «неправильных» продуктов располагаются рядом или прямо в здании школы; кроме того, цены на такие продукты значительно ниже, чем на натуральные

(L.M. Powell et al., 2010). Так, О.М. Thompson и соавт. (2010) считают, что продажа таких продуктов в школьных автоматах способствует резкому росту ожирения среди подростков США. Более того, такие продукты имеют большую энергетическую ценность и способствуют накоплению МТ (D.R. Keast et al., 2010). Повышение употребления «неправильных» продуктов способствует недополучению фруктов и овощей. В то же время установлено, что показатель ИМТ был достоверно ниже у подростков 13-18 лет, которые регулярно употребляли в пищу продукты из цельных злаков (≥ 3 раз в день) (M. Zanovec et al., 2010). Добавление в пищу антиоксидантов способствует снижению окислительного стресса и риска развития осложнений у подростков с ожирением. Показана корреляция между ИМТ и потреблением клетчатки, фолиевой кислоты, магния, витаминов А, С, Е (B. Puchau et al., 2010).

Пропуск завтрака может рассматриваться как одна из составляющих нездорового образа жизни и причина высокого ИМТ у подростков.

Так, среди 14 тыс. подростков в возрасте 13-19 лет наибольшие значения ИМТ обнаружены у тех из них, кто регулярно пропускал завтраки, курил и имел сниженную физическую активность (E. Karantais et al., 2010). При обследовании более 5 тыс. подростков в рамках Cross-sectional data from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2006) было установлено, что 31,5% участников, пропускавших завтраки, имели большие частоту ожирения, показатель ИМТ и окружность талии, чем подростки, регулярно употреблявшие на завтрак мюсли (P.R. Deshmukh-Taskar et al., 2010).

Одной из основных причин резкого повышения частоты избыточной МТ и ожирения многие авторы справедливо считают снижение физической активности подростков, сидячий образ жизни.

Физическая нагрузка опосредованно — через кардиореспираторный индекс (КРИ) — влияет на количество жировой ткани у подростков. D. Martinez-Gomez и соавт. (2010) в рамках исследования AFINOS Study показали, что общая физическая активность положительно ассоциировалась с КРИ, тогда как усиленная физическая активность отрицательно коррелировала с толщиной кожной складки ($r=-0,27$). Значение КРИ и количество жировой ткани были обратно пропорциональны и положительно связаны с индексом НОМА-IR ($r=-0,16$ и $0,21$ соответственно). Высокий КРИ и большая окружность талии — предшественники ожирения у подростков (S. Vale et al., 2010).

Среди школьников старших классов и студентов отмечаются снижение физической активности и увеличение ИМТ (M.S. Tremblay et al., 2010). Пропуски завтрака, снижение кратности приема пищи прямо связаны с появлением избыточной МТ. Так, среди 756 итальянских подростков в возрасте $12,9 \pm 0,9$ года



Е.В. Большова

избыточную МТ имеют 28% мальчиков и 24% девочек, а ожирение — 9% мальчиков и 7% девочек (D. D'Addesa et al., 2010). Так, меньше половины (45%) студентов штата Флориды (США) регулярно занимаются физкультурой, 40% имеют избыточную МТ или ожирение (H. Agazzi et al., 2010).

Установлено, что на протяжении недели 77,7% учащихся не ели фруктов и овощей 5 раз в день, 29,2% регулярно употребляли сладкие газированные напитки и поп-корн как минимум 1 раз в день, а 81,6% не занимались физкультурой хотя бы 60 мин в день. Только 30% подростков посещали уроки физкультуры, 12% имели ожирение (D.K. Eaton et al., 2010).

! Поездка в школу на школьных автобусах или автомобилях и просмотр телевизора более 2 ч в день увеличивает риск развития ожирения у подростков 10-13 лет.

Так, среди 1362 подростков г. Сиднея (Австралия) в возрасте 10-13 лет 36% ездят в школу на машине и 21% имеют избыточную МТ или ожирение (L.M. Wen et al., 2010). Поступление в колледж и переезд в студенческий городок способствует увеличению МТ многих студентов в связи со снижением употребления фруктов и овощей и кратности приема пищи (M.R. Freedman, 2010).

! Снижение физической активности, несбалансированное питание, нездоровый образ жизни приводят к пожизненному ожирению.

Подростковый возраст — критический период для развития ожирения и связанных с ним психических проблем: неудовлетворенности своим внешним видом, необходимости ограничивать себя в еде, депрессивных расстройств. Большинство подростков и их родителей воспринимают ожирение как болезнь, которая негативно сказывается на их здоровье, снижает самооценку и уверенность в себе, приводит к замкнутости (H. Rudolph et al., 2010; S.Q. Serrano et al., 2010). Чем больше МТ, тем более выражена неудовлетворенность своим внешним видом и жизнью в целом (Канадское исследование общественного здоровья, 2003). У подростков возникают проблемы с выполнением домашних заданий, с занятиями физкультурой, переодеванием, выбором одежды, неуверенностью при выборе подруги/друга (M. de la Martinez-Aguilar et al., 2010). Согласно данным National Childhood Obesity Centre Каролинского университета (Швеция), дети в возрасте 8-16 лет, страдающие ожирением, имеют повышенный риск низкого уровня IQ (G.M. Olsson, A.L. Hulting, 2010). В Калифорнии 10% подростков 12-17 лет имеют депрессивные расстройства, фактором риска которых может быть ожирение (S. Bazargan-Hejazi et al., 2010; K.N. Boutelle et al., 2010).

У девочек-подростков ожирение приводит к депрессивным состояниям, а депрессия — к ожирению (S.E. Anderson et al., 2010). Подростки с ожирением более склонны экспериментировать с алкоголем, наркотиками, курением. Многие вредные привычки переходят во взрослый период и ассоциируются с депрессивными симптомами (W. Katon et al., 2010).

Согласно данным функциональной МРТ, подростки с высоким ИМТ как на поведенческом, так и на нейронном уровнях демонстрируют гиподисфункцию регионов ингибирующего аппетита контроля и повышенную активность региона «пищевой благодарности» в ответ на картинку с изображением еды (L. Batterink et al., 2010).

Нарушение толерантности к глюкозе является характерным для подростков с ожирением.

Резкий рост ожирения в этой категории пациентов обусловил увеличение частоты СД 2 типа в молодом возрасте (J. Lindstrom et al., 2010; J.A. Gemmell et al., 2010). **Частота СД 2 типа возрастает с повышением ИМТ: при ИМТ ≥40 риск СД 2 типа возрастает до 50%** (G. Bardwell et al., 2010).

Роль ИР — первого метаболического нарушения, которое ассоциируется с ожирением, — в детском и подростковом возрасте изучена недостаточно. Воспаление и ИР лежат в основе развития метаболического синдрома (МС) и повышают риск развития сердечно-сосудистой, почечной, легочной патологии и смертности от этих заболеваний. МС поражает молодое поколение с развитием у него серьезных заболеваний в дальнейшем. Подростковый ИР — предшественник его у взрослых. Частота МС у подростков колеблется от 0,7±0,2 до 15,1±0,8% (P. Mirmiran et al., 2010).

При обследовании 466 подростков в возрасте 11-13 лет с ожирением установлено, что 69% имели низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, 49% — абдоминальное ожирение, 29% — гипертриглицеридемию, 8% — высокое систолическое и 13% — высокое диастолическое артериальное давление (АД), 4% — гипергликемию натощак, 51% — ИР, 20% — МС. Только 13% не имели никаких метаболических расстройств. Усиление ИР ассоциируется с повышенной частотой каждого компонента МС и повышенным риском развития МС у детей и подростков (C. Juarez-Lopez et al., 2010).

При обследовании 21 подростка в возрасте 11,5-15,9 года (ИМТ >98-го перцентиля, +60%) с выраженным ожирением, возникшим до 10-летнего возраста, установлено, что пациенты с нарушением толерантности к глюкозе имели большее накопление внутримышечного и внутриперитонеального жира (T. Saukonen et al., 2010).

Установлена прямая взаимосвязь между циркулирующим инсулином и ретинолсвязывающим глобулином RBP4, что свидетельствует об участии этого протеина в развитии ИР. У подростков 11-13 лет с ожирением уровень RBP4 выше, чем у их сверстников без ожирения; чем выше уровень RBP4, тем выше Z-оценка ИМТ, окружность талии, уровни триглицеридов плазмы и альфа-липопротеина В (D. Yeste et al., 2010).

Ожирение ассоциируется со многими факторами риска, такими как гиперлипидемия, гиперинсулинемия, АГ, ранний атеросклероз. В последние годы у подростков все чаще диагностируется смешанная дислипидемия (M. Miller, 2010). Гипертриглицеридемия, наблюдаемая при ожирении, сопровождается утолщением интимы, нарушением стенок сосудов и эндотелиальной дисфункцией (M.M. Yilmazer et al., 2010). У подростков с выраженным ожирением отмечена избыточная активация эндотелия сосудов, причем активность клеток достоверно связана с показателями систолического и диастолического АД, уровнем триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (A.S. Kelly et al., 2010).

У лиц с ожирением чаще отмечается низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и высокий уровень триглицеридов, инсулина, С-реактивного белка. В большей степени изменение уровней холестерина липопротеидов высокой плотности, инсулина, С-пептида связано с избыточной МТ и ожирением у девочек; у мальчиков уровень инсулина и С-пептида связан с избыточной МТ, а холестерина липопротеидов низкой плотности — с ожирением. В результате происходит увеличение толщины интимы-медии, что является признаком раннего атеросклероза. Подростки, страдающие ожирением, имеют более

высокую массу левого желудочка, утолщение его стенки. АГ вследствие ожирения может наблюдаться в самом раннем возрасте (7-17 лет).

Немецкие ученые при обследовании более 3 тыс. подростков в возрасте 12-18 лет установили, что частота ожирения у девушек составляет 13,4%, а у юношей — 13,7%. При этом абдоминальное ожирение оказалось единственной антропометрической переменной, которая достоверно предсказывает возрастание риска появления всех 7 неантропометрических факторов развития патологии сердечно-сосудистой системы (P. Schwandt et al., 2010).

Высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии и МС отмечали и среди большой группы студентов Кувейта, имеющих окружность талии ≥90-го перцентиля (до 12,8% девушек и 30,3% юношей) (R.T. Jackson et al., 2010).

Физическая нагрузка способствует снижению у подростков риска развития сердечно-сосудистой патологии и увеличению количества эндотелиальных клеток-предшественников (C. Arnold et al., 2010). Однако следует помнить, что подростки, имеющие АГ и ожирение, находятся в группе высокого риска развития осложнений во время занятий физкультурой (T.M. McCambridge et al., 2010).

Заболеваемость АГ среди девушек с ожирением в 2-3 раза выше, распространенность — в 6 раз выше, чем у их сверстниц с нормальной МТ (E. Obarzanek et al., 2010). Обследование 317 учащихся 12-18 лет (США) выявило у 18% избыточную МТ, у 29,1% — ожирение, при этом 15% из них имели АГ. Частота АГ повышается с увеличением ИМТ (M.D. Fox et al., 2010). Рост частоты ожирения среди подростков юга, центра и севера Италии (3,5-8,8%) привело к увеличению частоты АГ на 5,5% (E. Menghetti et al., 2010).

Ожирение у подростков, особенно старше 12 лет, в 3,5 раза увеличивает риск возникновения обструктивного апноэ во время сна, особенно если имеется храп и гипертрофия миндалин. Установлена прямая взаимосвязь расстройств дыхания во сне у подростков с количеством висцерального жира, маркерами ИР, ИМТ (M.J. Kohler et al., 2009; C. Caminiti et al., 2010; T.S. Hannon et al., 2010).

Ожирение является фактором риска развития желчнокаменной болезни (W. Kratzer et al., 2010), а также может сопровождаться серьезной патологией со стороны печени. Так, Н.М. Паттон и соавт. (2010) при проведении биопсии 254 подросткам с ожирением и ИР обнаружили стеатоз, фиброз и жировую инфильтрацию печени.

Обследование 642 подростков 11-13 лет, проживающих в регионе Calabria (южная Италия), выявило наличие ожирения у 13,3%, избыточной МТ — у 30,5%. Жировая инфильтрация печени присутствовала у 23% подростков с ожирением. В целом, кроме жировой инфильтрации печени, авторы наблюдали у подростков с ожирением высокий ИМТ, большую окружность талии, повышенное систолическое АД — показатели, которые являются маркерами утолщения интимы а. carotis (ранний признак субклинического атеросклероза) (C.A. Caserta et al., 2010).

S. Romeo и соавт. (2010) показали, что вариант I148M гена PNPLA3 ассоциируется с повышением уровней АЛТ/АСТ у тучных детей и подростков, предполагая, что он определяет генетическую предрасположенность к поражению печени при ожирении с раннего возраста. Недавно показана четкая ассоциация варианта I148M (rs738409) гена PNPLA3 со стеатозом печени при ожирении у детей.

Среди 16 390 подростков в возрасте 12,4±2,6 года, обследованных в 111 специализированных центрах Германии

и Австрии, избыточную МТ (>90-го перцентиля) имели 16%, ожирение (>97-го перцентиля) — 46% и тяжелое ожирение (>99,5-го перцентиля) — 35%. Патология печени выявлена у 11%, причем она значительно чаще обнаруживалась у мальчиков (14,4%), при очень выраженном ожирении (17,0%) и в возрасте ≥12 лет (12%). Повышенный уровень АЛТ ассоциировался с уровнем инсулина натощак и ИМТ (S. Wiegand et al., 2010).

! Высокий ИМТ, наличие СД 2 типа, АГ и ИР в подростковом периоде рассматриваются как значимые факторы риска развития почечной недостаточности у молодых людей (A. Savino et al., 2010).

Увеличение мочевой кислоты в сыворотке четко ассоциируется с возрастанием риска метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у юношей-подростков, имеющих абдоминальное ожирение, дислипидемию и повышенное АД (M. Hongo et al., 2010).

Среди других осложнений ожирения у подростков наблюдаются различные нарушения овариально-менструального цикла, склерополикистоз яичников (у девушек), гинекомастия (у юношей), нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата. Избыточная МТ и ожирение в раннем возрасте четко связаны с развитием рака молочной железы в пре- и постменопаузальном периоде (H.J. Baer et al., 2010).

Таким образом, отмечается резкое повышение распространенности избыточной МТ и ожирения среди подростков, что сопровождается резким увеличением количества пациентов с СД 2 типа, МС, АГ, дислипидемией, ранним атеросклерозом, патологией печени, почек и др. Это требует проведения мониторинга и разработки стратегии профилактики избыточной МТ и ожирения, тактики ведения и лечения этих патологий в подростковом периоде. Для эффективной борьбы с распространением ожирения у подростков необходимо вовлечение участковых врачей-педиатров, эндокринологов, диетологов, школьных врачей и медсестер. Особая роль в профилактике ожирения отводится семейным врачам.

! Необходимым условием является создание специальных образовательных программ, доступных практических рекомендаций по здоровому образу жизни, рациональному питанию, физической активности, которые нужно внедрять на уровне семьи, школы, колледжа.

Эффективность таких программ среди детей и подростков по сравнению со взрослым населением значительно выше, поскольку у них легче смоделировать поведение и обеспечить поддержку со стороны родителей. Предотвращение ожирения у подростков снижает медицинские затраты на лечение осложнений ожирения у взрослых, увеличивает количество продуктивных лет жизни в дальнейшем.

Согласно рекомендациям Американской диетической ассоциации дети и подростки должны получать адекватное количество здоровой пищи для обеспечения оптимального физического, психологического, социального роста и развития. В связи с этим специальные программы для подростков по преодолению избыточной МТ и ожирения играют важную роль. Разработка и внедрение таких программ требуют поддержки со стороны государства. Актуальным является проведение научных и клинических исследований в области патофизиологии, критериев диагностики, раннего выявления, профилактики и оптимального лечения ожирения и его последствий в подростковом возрасте.