

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке	13
Предисловие к изданию на английском языке	14
Участники издания	16
Список сокращений и условных обозначений	21
Введение	24

РАЗДЕЛ I. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

И ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

1. Центральные и периферические регуляторы аппетита и насыщения	27
--	----

Габриэль Пэйдж-Уилсон, Сэм Дагого-Джек

1.1. Введение	27
1.2. Аппетит и насыщение	28
1.3. Локализация пищевого центра в центральной нервной системе	28
1.4. Гипоталамические нейропептиды, стимулирующие пищевую активность	29
1.5. Анорексигенные нейропептиды	31
1.6. Периферические сигналы регуляции приема пищи	34
1.7. Заключение	46
Благодарности	46
Список литературы	47

2. Генетические факторы в обмене веществ	48
--	----

Николетт Д. Палмер

2.1. Введение	48
2.2. Дебаты о природе и воспитании	50
2.3. Питание, генетические факторы и метаболические заболевания	51
2.4. γ -Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, ожирение и сахарный диабет 2-го типа	51
2.5. Кластер генов FADS и полиненасыщенные жирные кислоты	57
2.6. Заключение и перспективы	61
Список литературы	62

3. Энтероинсулярная ось: вклад в развитие ожирения и диабета и методы их лечения	63
---	----

Варун Патак, Найджел Ирвин, Питер Р. Флэтт

3.1. Введение	63
3.2. Глюкагоноподобный пептид 1	64
3.3. Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид	69
3.4. Перспективы	75
Список литературы	76

4. Метаболический синдром. Определение, этиология и физическая выносливость как компонент	77
<i>Роберт В. МакГарра, Уильям Э. Краус</i>	
4.1. Метаболический синдром	77
4.2. Обзор современных дискуссий с определением метаболического синдрома	78
4.3. Диетический подход к лечению метаболического синдрома	83
4.4. Перекрестные исследования важности роли физической выносливости и упражнений в диагностике и этиологии метаболического синдрома	86
4.5. Метаболический синдром и физическая нагрузка	89
4.6. Физическая нагрузка и индивидуальные компоненты метаболического синдрома	93
4.7. Обоснование включения кардиореспираторной выносливости в ряд диагностических критериев при метаболическом синдроме	102
4.8. Заключение	103
Список литературы	104
5. Распределение жировой ткани и сахарный диабет	105
<i>Даная А. Деливанис, Майкл Д. Дженсен</i>	
5.1. Введение	105
5.2. Распределение жира в организме человека	106
5.3. Факторы, влияющие на распределение жировой ткани	107
5.4. Число и размер жировых клеток	110
5.5. Распределение жира в организме и нарушение функции жировой ткани: возможные механизмы	112
5.6. Региональные различия в высвобождении свободных жирных кислот	114
5.7. Региональные различия в действии инсулина в висцеральной и подкожной жировой ткани	116
5.8. Региональные различия в катехоламин-опосредованной регуляции липолиза, обусловленной действием катехоламинов в висцеральных и подкожных жировых клетках	117
5.9. Влияние потери массы тела на региональное распределение жировой ткани	117
5.10. Заключение	119
Список литературы	119
6. Комбинированный эффект диетотерапии и физической активности в лечении ожирения	121
<i>Гэри Д. Миллер</i>	
6.1. Введение	121
6.2. Рекомендации по питанию для снижения массы тела	124
6.3. Стратегии для подбора диеты	131
6.4. Сидячий образ жизни и физическая активность при изменении массы тела	134
6.5. Заключение	138
Список литературы	138

7. Фармакологическое лечение ожирения	139
<i>Эми А. Огунсакин, Айотунде О. Докун</i>	
7.1. Введение	139
7.2. Лекарственные средства	141
7.3. Предпочтительные лекарственные средства при определенных заболеваниях	149
7.4. Заключение	152
Список литературы	152
8. Роль кишечной микробиоты в патогенезе и лечении ожирения.	153
<i>Стивен Дж. Уокер, Пуджа Б. Патель</i>	
8.1. Введение	153
8.2. Механизмы развития ожирения в результате деятельности микробиоты кишечника	155
8.3. Пищевой жир и диета с высоким содержанием жира	163
8.4. Влияние пищевых волокон на микробиоту	167
8.5. Лечение	170
8.6. Заключение	176
Список литературы	177
9. Бариатрическая хирургия	178
<i>Адо́льфо З. Фернандес-мл.</i>	
9.1. Введение	178
9.2. Операции	179
9.3. Шведское исследование пациентов с ожирением	191
9.4. Рандомизированные контролируемые исследования	193
9.5. Заключение	197
Список литературы	198
10. Послеоперационное управление питанием пациента, перенесшего бариатрическую операцию	199
<i>Гэри Д. Миллер</i>	
10.1. Введение	199
10.2. Дефицит питательных веществ у пациентов с ожирением (до операции)	200
10.3. Рекомендации по питанию перед операцией	203
10.4. Рекомендуемый режим питания после операции	203
10.5. Рацион питания после операции	205
10.6. Рекомендации по коррекции поступления питательных веществ после операции	206
10.7. Контроль питательных веществ и методические указания по применению пищевых добавок после операции	208
10.8. Заключение	216
Список литературы	217

РАЗДЕЛ II. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА..... 219

11. Медико-экономические затраты на сахарный диабет и его осложнения 221

Уильям Ф. Кендалл-мл.

- 11.1. Введение 221
- 11.2. Распространенность сахарного диабета..... 223
- 11.3. Осложнения сахарного диабета 225
- 11.4. Другие осложнения 233
- 11.5. Финансовые затраты 236
- 11.6. Заключение 239
- Список литературы 239

12. Взаимодействие питательных веществ и гомеостаз глюкозы 240

Эммануэль Ч. Опара

- 12.1. Введение 240
- 12.2. Характеристики энергии, получаемой из питательных веществ 240
- 12.3. Регуляция уровня глюкозы в крови 241
- 12.4. Взаимосвязь метаболизма питательных веществ и влияние на гомеостаз глюкозы 242
- 12.5. Разработка лечения сахарного диабета 2-го типа на основе взаимодействия питательных веществ 248
- 12.6. Заключение 257
- Список литературы 258

13. Лечение сахарного диабета 2-го типа, обусловленного ожирением 259

Ванда К. Лэйки, Лиллиан Ф. Лиен, Марк Н. Фейнглос

- 13.1. Патофизиология: влияние рациона питания у пациентов в группе риска развития сахарного диабета 2-го типа, обусловленного ожирением 259
- 13.2. Лечебное питание для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, обусловленным ожирением: состав макронутриентов 276
- 13.3. Фармакологические варианты лечения гипергликемии: от диет и физической нагрузки к пероральным препаратам и инсулину 293
- 13.4. Фармакологические варианты лечения избыточной массы тела и ожирения..... 300
- 13.5. Хирургические варианты лечения ожирения. 303
- 13.6. Заключение 304
- Список литературы 304

14. Сахарный диабет 2-го типа у детей. Диагноз, патогенез, профилактика и лечение..... 305

Роберт Бенджамин

- 14.1. Введение 305
- 14.2. Патогенез сахарного диабета 2-го типа 308

14.3. Факторы риска, связанные с сахарным диабетом 2-го типа . . .	317
14.4. Осложнения сахарного диабета 2-го типа	323
14.5. Профилактика сахарного диабета 2-го типа у лиц из группы высокого риска.	325
14.6. Лечение сахарного диабета 2-го типа в детской популяции . . .	335
14.7. Комплексный подход к профилактике осложнений	339
14.8. Заключение.	340
Благодарности.	342
Список литературы	342
15. Влияние железа и микронутриентов переходных металлов на сахарный диабет и нарушение обмена веществ.	343
<i>Литика Салайе, Чжэньчжун Бай, Дональд А. МакКлейн</i>	
15.1. Введение	343
15.2. Железо и нарушение обмена веществ.	343
15.3. Цинк.	362
15.4. Марганец.	363
15.5. Медь, хром и другие металлы.	364
15.6. Заключение	364
Список литературы	365
16. Роль кишечной микробиоты в патогенезе и лечении сахарного диабета	366
<i>Стивен Дж. Уокер, Шон П. Девешвар</i>	
16.1. Введение	366
16.2. Микробиота и сахарный диабет.	367
16.3. Лечение сахарного диабета путем изменения микробиоты кишечника.	374
16.4. Заключение.	379
Список литературы	379
17. Достижение здоровой массы тела в дальнейшей жизни. Мероприятия по снижению риска развития сахарного диабета 2-го типа.	380
<i>Кэтрин Н. Портер Старр, Кенлин Р. Янг, Конни В. Бейлз</i>	
17.1. Конвергенция старения мирового населения и эпидемии ожирения.	380
17.2. Влияние ожирения в старшем возрасте на чувствительность к инсулину и физические функции.	382
17.3. Рекомендации по параметрам массы тела для снижения риска развития сахарного диабета.	384
17.4. Изменения с целью достижения здоровой массы тела.	385
17.5. Лечение сахарного диабета у лиц старшего возраста	390
17.6. Заключительные выводы и рекомендации	390
Список литературы	391
18. Первичная профилактика сахарного диабета 2-го типа. От исследования к обществу	392
<i>Наташа Томпсон, Сэм Дагого-Джек</i>	
18.1. Введение	392

18.2. Подход к профилактике сахарного диабета 2-го типа	398
18.3. Ключевые аспекты передачи информации	410
18.4. Заключение.	419
Благодарности.	421
Список литературы	421
19. Ведение сахарного диабета в странах Африки к югу от Сахары.	
Фокус на Нигерии	422
<i>Олуфемиде А. Фасанмаде, Эми А. Огунсакин, Сэм Дагого-Джек</i>	
19.1. Введение	422
19.2. Организация борьбы с диабетом в странах Африки к югу от Сахары на примере Нигерии.	424
19.3. Кадровые ресурсы (персонал) для лечения сахарного диабета	429
19.4. Портрет пациентов с сахарным диабетом	430
19.5. Опыт пациента из Нигерии, страдающего сахарным диабетом	431
19.6. Прогностические показатели для сахарного диабета в Нигерии	432
19.7. Группы поддержки больных сахарным диабетом	433
19.8. Система здравоохранения	435
19.9. Улучшение прогноза для здоровья.	436
19.10. Заключение.	441
Список литературы	441
20. Гестационный сахарный диабет.	
Фокус на коррекции массы тела до, во время и после беременности ...	442
<i>Жак Э. Самсон</i>	
20.1. Введение	442
20.2. Влияние гестационного сахарного диабета на беременность и последующий период.	444
20.3. Диагностика гестационного сахарного диабета	445
20.4. Лечение гестационного сахарного диабета	447
20.5. Вмешательства для профилактики гестационного сахарного диабета	452
20.6. Контроль состояния плода и сроки родов.	454
20.7. Заключение.	454
Список литературы	455
21. Патофизиология и лечение сахарного диабета 1-го типа.	
Рациональное проектирование инсулинотерапии.	456
<i>Шафер Бодер, Стивен Эдельман</i>	
21.1. Введение	456
21.2. Эпидемиология и патофизиология сахарного диабета 1-го типа	456
21.3. Лечебное питание и физические упражнения	459
21.4. Непрерывный мониторинг глюкозы и мониторинг глюкозы в домашних условиях	465
21.5. Разработка схемы лекарственной терапии	468

21.6. Ятрогенная гипогликемия	474
21.7. Заключение	476
Список литературы	476
22. Модуль обнаружения приема пищи в системе искусственной поджелудочной железы для людей с сахарным диабетом 1-го типа	477
<i>С. Самади, К. Турксой, И. Хаджизаде, Дж. Фенг, М. Севиль, С. Лазаро, Н. Хоббс, Р. Брандт, Дж. Килкус, Е. Литлджон, А. Синар</i>	
22.1. Введение	477
22.2. Различные методы определения продуктов питания	479
22.3. Два метода определения приема пищи, используемые в системе искусственной поджелудочной железы, со множественными переменными	481
22.4. Оценка алгоритмов А и В с помощью клинических экспериментов	483
22.5. Обсуждение	490
22.6. Заключение	490
22.7. Будущая работа: совмещение алгоритмов А и В для усиления надежности определения	490
Список литературы	491
23. Окислительный стресс и влияние пищевых добавок на гликемический контроль при сахарном диабете 2-го типа	492
<i>Эммануэль Ч. Опара</i>	
23.1. Введение	492
23.2. Связь между окислительным стрессом и сахарным диабетом 2-го типа	493
23.3. Роль окислительного стресса в патогенезе сахарного диабета 2-го типа	494
23.4. Исследования антиоксидантных добавок для гликемического контроля при сахарном диабете 2-го типа	496
23.5. Заключение	507
Список литературы	508
24. Лечение диабетического гастропареза	509
<i>Кеннет Л. Кох, Халил Н. Битар</i>	
24.1. Введение	509
24.2. Эпидемиология	509
24.3. Нормальная нейромышечная активность желудка после приема пищи	510
24.4. Патофизиология диабетического гастропареза	511
24.5. Клинические проявления диабетического гастропареза	513
24.6. Диагностические тесты для определения гастропареза	513
24.7. Лечение пациентов с диабетическим гастропарезом	514
24.8. Контроль глюкозы у пациентов с диабетическим гастропарезом	519
24.9. Прокинетические лекарственные средства у пациентов с диабетическим гастропарезом	521

24.10. Противорвотные лекарственные средства у пациентов с диабетическим гастропарезом.	522
24.11. Методы лечения в области привратника (инъекция ботулотоксина, хирургическая миотомия) и электрическая стимуляция желудка для пациентов с диабетическим гастропарезом.	522
24.12. Стационарное лечение пациентов с диабетом и гастропарезом.	523
24.13. Методы регенеративного лечения диабетического гастропареза	524
24.14. Заключение	528
Раскрытие конфликта интересов.	529
Список литературы	529
Предметный указатель.	530

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, ожирение и сахарный диабет являются неинфекционной эпидемией нашего времени и проблемой всех возрастов и всех стран мира. Угрожающие темпы распространения ожирения привлекают внимание ученых и врачей. При этом наибольшая опасность эпидемии ожирения обусловлена ее тесной связью с высоким риском развития других тяжелых, смертельно опасных заболеваний. В первую очередь это относится к сахарному диабету 2-го типа. Важно отметить, что нарушение жирового обмена на фоне гипергликемии играет важную роль в развитии инсулинорезистентности, хронического системного воспаления и формировании феномена липотоксичности. Не вызывает сомнения то, что успешное управление ожирением и сахарным диабетом требует глубоких знаний и понимания этиологии и патофизиологии данных заболеваний, современного представления о терапевтических подходах, включающих модификацию образа жизни, коррекцию питания и физической активности, фармакотерапию и, при необходимости, хирургическое лечение.

Вы держите в руках книгу, в которой изложены самые современные и актуальные сведения по патофизиологии и последние достижения в области лечения ожирения и диабета. Данные основаны на результатах многочисленных научных исследований, и описаны перспективы эффективного и безопасного управления этими заболеваниями. Как следует из названия книги, особый акцент сделан на роли питания, обеспечении организма энергией и его взаимосвязи с массой тела, а также важности как макронутриентов, так и витаминов и микроэлементов для здоровья, роли желудочно-кишечного тракта как эндокринного органа в контроле аппетита и метаболических процессов.

Предлагаемое издание предназначено врачам-специалистам, занимающимся диагностикой и лечением ожирения и сахарного диабета, для профессионального обучения и повышения квалификации.

Александр Сергеевич Аметов,

*доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой эндокринологии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ*

Ольга Павловна Пьяных,

*кандидат медицинских наук,
доцент кафедры эндокринологии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России*

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Со времени выхода первого издания этой книги уже более десяти лет не прекращается изучение эпидемиологии, патогенеза и лечения диабета и ожирения. Очередное изменение точки зрения общества на эти проблемы сделало выпуск нового издания своевременным.

Мысль о том, что избыточная масса тела и ожирение (умеренное) приносят вред здоровью даже у людей в хорошей физической форме, была оспорена. Как полагают, опасен не сам по себе избыток массы тела, а коморбидные состояния — диабет, гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания. Поддерживая эту точку зрения, одни ученые приводят данные о том, что перечисленные заболевания связаны с менделевским типом наследования. Другие — их большинство — все еще убеждены, что ожирение чаще является первичной патологией. Разница важна, поскольку, если верна прежняя точка зрения, нет необходимости лечить людей с избытком массы тела: они счастливы и не страдают от диабета, гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний, однако, если верен более свежий взгляд, даже небольшой избыток массы тела клинически значим.

В противовес тому, в чем пытался убедить нас Мальтус, рост популяции не превысил способности человечества обеспечить себя едой. Распределение продуктов питания и ресурсы для их производства по-прежнему остаются трудными задачами, решить которые у медицины возможности нет. И недостаточность питания на фоне изобилия остается актуальной проблемой и в настоящее время.

В то время как главные принципы рационального питания были определены почти век назад, некоторые детали остаются недостаточно понятными. Ключевая роль обеспечения энергией и его взаимосвязь с массой тела, а также важность витаминов, микроэлементов и качества пищевых белков для здоровья признаны давно, но все еще изучаются. Актуальность различия природы пищевых углеводов и их связи с пищевыми волокнами, однако, имеет более короткую историю, как и признание тонких различий природы и происхождения пищевых жиров.

Существуют некоторые данные, например, для предположения, что распространенность сахарного диабета 2-го типа может быть снижена путем замены в питании коровьего молока на верблюжье. Но даже после десятков единичных случаев и около 20 лет научных исследований — большинство за пределами США и стран Западной Европы — вопрос остается неразрешенным. Это показывает, насколько сложны достоверные научные исследования даже по поводу относительно малых изменений в диетотерапии.

Со времени последнего издания этой книги стала более понятна роль желудочно-кишечного тракта как эндокринного органа в контроле аппетита и метаболических процессов.

Желание и способность принимать пищу контролируются (и, по всей видимости, всегда контролировались) множеством факторов, один из кото-

рых — физическая и экономическая доступность пищи независимо от качества — более не является решающим во все более развивающемся мире. Физиологические и социальные факторы остаются главными определяющими распределения и распространения ожирения внутри стран и между ними. Давно известно, что генетические факторы играют важную роль, но точные механизмы их проявления лишь начинают открывать.

Вне сомнений, одним из наиболее важных шагов на пути понимания и лечения сахарного диабета 2-го типа является развитие бариатрической хирургии. Некогда предназначенная лишь для лечения резистентного к диетотерапии и жизнеугрожающего ожирения, в настоящее время она все чаще используется для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и незначительным избытком массы тела (индекс массы тела менее 30). Конечные значимые изменения в метаболизме, приводящие по многим причинам к незамедлительному улучшению или полной ремиссии диабета, не могут быть приписаны потере массы тела. Предполагается, что главным образом результат достигается путем изменений в энтероинсулярной оси, особенно за счет секреции глюкозозависимого инсулиотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида 1 (7-36). Для определения продолжительности улучшения или излечения в некоторых случаях предстоит проведение последующего пожизненного наблюдения.

Параллельно с этим в сфере разработок синтеза пептидов предлагают аналоги глюкагоноподобного пептида 1 для лечения сахарного диабета 2-го типа и аналоги глюкозозависимого инсулиотропного полипептида для экспериментального лечения ожирения. С уверенностью можно ожидать применения похожего подхода с использованием аналогов с агонистическим или антагонистическим действием по отношению к гормонам, регулирующим аппетит.

Глюкагон, роль которого в неблагоприятных проявлениях диабета сильно недооценивали, недавно оказался в центре внимания в рамках патогенеза диабетического синдрома наряду с дефицитом инсулина. Параллельно он исследуется в качестве мишени терапевтического лечения, которое включает как подавление секреции глюкагона, так и блокаду его рецепторов.

Винсент Маркс,

*Клиническая биохимия, Университет Суррея,
Гилфорд, Соединенное Королевство*

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Редакторы

Эммануэль Ч. Опара — PhD, получил степень магистра по клинической биохимии в Университете Суррея в Англии и степень доктора наук по медицинской биохимии Лондонского университета. После исследования в рамках гранта Всемирной организации здравоохранения в клинике Майо в Рочестере, Миннесота, он был приглашен в качестве научного сотрудника в Национальный институт диабета, болезней пищеварительной системы и почек, Национальные институты здоровья в Бетесде, Мериленд, прежде чем провести 15 лет на факультете Медицинского центра Университета Дьюка в Дареме, Северная Каролина. Впоследствии он вел научную деятельность в рамках программы биомедицинской инженерии в Иллинойском технологическом институте, Чикаго, и в то же время в качестве старшего исследователя в программе трансплантации островковых клеток человека в Чикагском университете. Он занял свой профессорский пост в Институте восстановительной медицины Уэйк-Форест в 2009 г., будучи одновременно профессором в Центре ожирения, диабета и метаболизма Высшей школы медицины Уэйк-Форест. Он также занимает должность профессора и руководителя программы аспирантуры кампуса Университета Уэйк-Форест объединения Политехнического университета Вирджинии и Школы биомедицинской инженерии и наук Уэйк-Форест.

Доктор Опара является членом многих профессиональных организаций, включая Американскую диабетическую ассоциацию, Общество эндокринологов, Американскую федерацию медицинских исследований, Американскую ассоциацию по изучению поджелудочной железы и Общество биомедицинской инженерии. Он был удостоен награды Общества афроамериканских ученых-хирургов в 2007 г.

Сэм Дагого-Джек — MD, профессор медицины и руководитель отдела эндокринологии, диабета и метаболизма в Научном центре здоровья Университета Теннесси, Мемфис, Теннесси, где он является заведующим кафедрой научно-практических исследований А.К. Муллинса. Он также является директором Главного центра клинических исследований Научного центра здоровья Университета Теннесси. Доктор Дагого-Джек обучался, практиковал, занимался исследованиями и преподавал медицину и диабетологию в Африке, Азии, Австралии, Европе, Северной и Южной Америке, странах Карибского бассейна и Среднего Востока. Его настоящие исследования сфокусированы на взаимодействии генетики и факторов окружающей среды в прогнозировании и профилактике преддиабета и диабета. Доктор Дагого-Джек награжден медалью Бантинга за лидерство Американской диабетической ассоциацией и наградой в области эндокринологии Американской коллегией эндокринологов. В 2015 г. он являлся президентом медицины и науки Американской диабетической ассоциации.

Авторы

Чжэньчжун Бай (Zhenzhong Bai)

Research Center for High Altitude
Medicine
Qinghai University Medical School
Xining, People's Republic of China

Конни В. Бейлз (Connie W. Bales)

Duke University Medical Center
Durham VA Medical Center
Durham, North Carolina

Роберт Бенджамин (Robert Benjamin)

Division of Pediatric Endocrinology
and Diabetes
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Халил Н. Битар (Khalil N. Bitar)

Professor of Regenerative Medicine
Director of GI Research
Wake Forest Institute of Regenerative
Medicine
Professor of Gastroenterology,
Physiology and
Biomedical Engineering and Sciences
Wake Forest School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina

Шафер Бодер (Schafer Boeder)

Division of Endocrinology
and Metabolism
University of California
San Diego, California

Р. Брандт (R. Brandt)

Department of Chemical
and Biological
Engineering
Illinois Institute of Technology
Chicago, Illinois

А. Синар (A. Cinar)

Department of Chemical and Biological
Engineering
Illinois Institute of Technology
Chicago, Illinois

Сэм Дагого-Джек (Sam Dagogo-Jack)

A.C. Mullins Endowed Chair in
Translational Research
Professor of Medicine and Director
Division of Endocrinology, Diabetes &
Metabolism
Department of Medicine
University of Tennessee Health
Science Center
Memphis, Tennessee

Даная А. Деливанис (Danae A. Delivanis)

Division of Endocrinology, Diabetes,
Nutrition, and Metabolism
Mayo Clinic Rochester, Minnesota

Шон П. Девешвар (Shaun P. Deveshwar)

Wake Forest Institute for Regenerative
Medicine
Winston-Salem, North Carolina

Айотунде О. Докун (Ayotunde O. Dokun)

Division of Endocrinology
Department of Medicine
University of Tennessee Health Sciences
Center
Memphis, Tennessee

Стивен Эдельман (Steven Edelman)

Division of Endocrinology
and Metabolism

University of California
San Diego, California

**Олуфемид А. Фасанмаде
(Olufemi A. Fasanmade)**

Associate Professor of Medicine
Department of Medicine, College of
Medicine, University of Lagos
Honorary Consultant Physician and
Endocrinologist
Lagos University Teaching Hospital
Lagos, Nigeria

**Марк Н. Фейнглос
(Mark N. Feinglos)**

Division of Endocrinology,
Metabolism and Nutrition
Department of Medicine
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Дж. Фенг (J. Feng)

Department of Chemical
and Biological Engineering
Illinois Institute of Technology
Chicago, Illinois

**Адо́льфо З. Фернандес-мл.
(Adolfo Z. Fernandez, Jr.)**

Wake Forest Baptist Health
Associate Professor of Surgery
Chief, Division of Bariatric and
Minimally Invasive Surgery
Wake Forest University School
of Medicine
Medical Center Boulevard
Winston-Salem, North Carolina

Питер Р. Флэтт (Peter R. Flatt)

SAAD Centre for Pharmacy and
Diabetes
School of Biomedical Sciences
University of Ulster
Coleraine, United Kingdom

И. Хаджизаде (I. Hajizadeh)

Department of Chemical
and Biological Engineering

Illinois Institute of Technology
Chicago, Illinois

Н. Хоббс (N. Hobbs)

Department of Chemical
and Biological Engineering
Illinois Institute of Technology
Chicago, Illinois

Найджел Ирвин (Nigel Irwin)

SAAD Centre for Pharmacy
and Diabetes
School of Biomedical Sciences
University of Ulster
Coleraine, United Kingdom

Майкл Д. Дженсен

(Michael D. Jensen)
Division of Endocrinology, Diabetes,
Nutrition, and Metabolism
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Уильям Ф. Кендалл-мл.

(William F. Kendall, Jr.)
Department of Surgery
Halifax Health, Center for Transplant
Services
University of Florida College
of Medicine Daytona Beach, Florida

Дж. Килкус (J. Kilkus)

Department of Chemical and Biological
Engineering
Illinois Institute of Technology
Chicago, Illinois

Кеннет Л. Кох (Kenneth L. Koch)

Professor of Internal Medicine
Chief, Section on Gastroenterology
Wake Forest School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina

Уильям Э. Краус

(William E. Kraus)
Division of Cardiology
Department of Medicine

Duke Molecular Physiology Institute
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Ванда К. Лэйки (Wanda C. Lakey)

Division of Endocrinology,
Metabolism and Nutrition
Department of Medicine
Duke University Medical Center
and Durham VA Medical Center
Durham, North Carolina

С. Лазаро (C. Lazaro)

Department of Chemical and Biological
Engineering
Illinois Institute of Technology
Chicago, Illinois

Лилиан Ф. Лиен (Lillian F. Lien)

Division Chief of Endocrinology,
Metabolism, and Diabetes
University of Mississippi
Medical Center
Jackson, Mississippi

Е. Литтлджон (E. Littlejohn)

Department of Chemical and Biological
Engineering
Illinois Institute of Technology
Chicago, Illinois

**Дональд А. МакКлейн
(Donald A. McClain)**

Center on Diabetes, Obesity and
Metabolism
Wake Forest School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina
and VA Medical Center
Salisbury, North Carolina

**Роберт В. МакГарра
(Robert W. McGarrah)**

Division of Cardiology
Department of Medicine
Duke Molecular Physiology Institute
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Гэри Д. Миллер (Gary D. Miller)

Department of Health and Exercise
Science
Wake Forest University
Winston-Salem, North Carolina

**Эми А. Огунсакин
(Amie A. Ogunsakin)**

Division of Endocrinology,
Diabetes and Metabolism
Department of Medicine
University of Tennessee Health
Sciences Center
Memphis, Tennessee

**Эммануэль Ч. Опара
(Emmanuel C. Opara)**

Wake Forest Institute for Regenerative
Medicine and Center on Diabetes,
Obesity & Metabolism and
Virginia Tech-Wake Forest School of
Biomedical Engineering & Sciences
Wake Forest School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina

**Николетт Д. Палмер
(Nicholette D. Palmer)**

Department of Biochemistry
Wake Forest School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina

**Габриэль Пейдж-Уилсон
(Gabrielle Page-Wilson)**

Division of Endocrinology
Department of Medicine
Vagelos College of Physicians &
Surgeons
Columbia University
New York, New York

Пуджа Б. Патель (Puja B. Patel)

Wake Forest Institute for Regenerative
Medicine
Winston-Salem, North Carolina

Варун Патак (Varun Pathak)

SAAD Centre for Pharmacy
and Diabetes

School of Biomedical Sciences
University of Ulster
Coleraine, United Kingdom

**Кэтрин Н. Портер Старр
(Kathryn N. Porter Starr)**

Duke University Medical Center
Durham VA Medical Center
Durham, North Carolina

Липика Салайе (Lipika Salaye)

Center on Diabetes, Obesity
and Metabolism
Wake Forest School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina

С. Самади (S. Samadi)

Department of Chemical
and Biological Engineering
Illinois Institute of Technology
Chicago, Illinois

Жак Э. Самсон (Jacques E. Samson)

Assistant Professor
Maternal Fetal Medicine
Department of Obstetrics and
Gynecology
University of Tennessee Health
Science Center
Memphis, Tennessee

М. Севиль (M. Sevil)

Department of Chemical and Biological
Engineering
Illinois Institute of Technology
Chicago, Illinois

**Наташа Томпсон
(Natascha Thompson)**

Associate Professor of Internal
Medicine and Pediatrics
Program Director Medicine-Pediatrics
Residency Program
University of Tennessee Health Science
Center
Memphis, Tennessee

К. Турксой (K. Turksoy)

Department of Chemical and Biological
Engineering
Illinois Institute of Technology
Chicago, Illinois

**Стивен Дж. Уокер
(Stephen J. Walker)**

Wake Forest Institute for Regenerative
Medicine
Winston-Salem, North Carolina

Кенлин Р. Янг (Kenlyn R. Young)

Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

▲	— торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
®	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
АГ	— артериальная гипертензия
АгПП	— агутиподобный пептид
АД	— артериальное давление
АМФ	— аденозинмонофосфат
АТФ	— аденозинтрифосфат
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГИ	— гликемический индекс
ГИП	— глюкозозависимый инсулилотропный полипептид
ГН	— гликемическая нагрузка
ГП	— гастропарез
ГПП	— глюкагоноподобный пептид
ГСД	— гестационный сахарный диабет
ДИ	— доверительный интервал
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИЛ	— интерлейкин
ИМТ	— индекс массы тела
ИПЖЖ	— искусственная поджелудочная железа
КАРТ	— кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПС	— липополисахарид
МНЖК	— мононенасыщенные жирные кислоты
МС	— метаболический синдром
мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
НАЖБП	— неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	— неалкогольный стеатогепатит
НГН	— нарушенная гликемия натощак
НТГ	— нарушенная толерантность к глюкозе
ОГТТ	— оральная глюкозотолерантная тест
ОЖАР	— обходной желудочный анастомоз по Ру
ОКМ	— оксинтомодулин
ОР	— относительный риск
ОШ	— отношение шансов
ПД	— пролонгированное действие
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты

ПОМК	— проопиомеланокортин
ПРЖ	— вертикальная продольная резекция желудка
РБЖ	— регулируемое бандажирование желудка
СД	— сахарный диабет
СДС	— синдром диабетической стопы
СЖК	— свободная жирная кислота
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ФНО	— фактор некроза опухоли
ФЧИ	— фактор чувствительности к инсулину (ISF)
ХЦК	— холецистокинин
ЦНС	— центральная нервная система
ЭНКП	— энтеральная нейрональная клетка-предшественник
ADA	— Американская диабетическая ассоциация (The American Diabetes Association)
AGB	— регулируемое бандажирование желудка (adjustable gastric band)
Akt	— протеинкиназа В
АТР III	— Программа по лечению взрослых пациентов III (Adult Treatment Program III)
BCAA	— аминокислота с разветвленными боковыми цепями (branched-chain amino acid)
BDNF	— нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor)
BPD	— билиопанкреатическое шунтирование (bilio-pancreatic diversion)
CGM	— непрерывный мониторинг глюкозы (continuous glucose monitoring)
DASH	— антигипертензивный эффект диеты (The Dietary Approaches to Stop Hypertension)
DPP	— Программа профилактики сахарного диабета (Diabetes Prevention Program)
DS	— двенадцатиперстная кишка (duodenal switch)
FDA	— Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration)
GPR	— рецептор, сопряженный с G-белком (G-protein-coupled receptor)
GWAS	— полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association study)
HbA1c	— гликозилированный гемоглобин
HL	— высокое содержание жира, низкое содержание сахарозы (high fat, low sucrose)
HR	— отношение рисков (hazard ratio)
IDPP	— Индийская программа профилактики сахарного диабета (The Indian Diabetes Prevention Program)
IMCL	— содержание внутримиоцеллюлярных липидов (intramyocellular lipid content)
IRS	— субстрат инсулинового рецептора (insulin receptor substrate)
mTOR	— мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mammalian target for rapamycin)
NPY	— нейропептид Y (neuropeptide Y)

NSD	— нет существенной разницы (no significant difference)
PPAR	— рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором (peroxisome proliferator-activated receptor)
PYY	— пептид YY (peptide YY)
SG	— продольная резекция желудка (sleeve gastrectomy)
SMBG	— самоконтроль уровня глюкозы в крови (self-monitoring of blood glucose)
VSG	— продольная (вертикальная) резекция желудка (vertical sleeve gastrectomy)

ВВЕДЕНИЕ

Диабет и ожирение — два распространенных заболевания, которые не без оснований были признаны важнейшими проблемами и от которых страдают отдельные люди и современное общество в целом. Что даже более поразительно — это взаимосвязь между ожирением и ослаблением регуляции обмена глюкозы, которое преимущественно приводит к явному диабету. Вследствие роста распространенности ожирения фактически в каждой популяции растет и распространенность сахарного диабета 2-го типа. Возможно, более угрожающим фактом является рост распространенности ожирения и сахарного диабета 2-го типа среди детей. Известны хронический характер обоих состояний и их связь с сердечно-сосудистыми и другими серьезными осложнениями, а потому сосуществование ожирения и диабета у детей является предвестником печального будущего для общества.

Цель книги «Питание и диабет: патофизиология и лечение» — предоставить уникальное собрание основных данных о связи между проблемами ожирения и диабета. Патофизиологические основы и аспекты каждого заболевания подробно обсуждаются в соответствующих разделах книги. Важно, что внимание обращено на взаимосвязь патофизиологии и проявлений ожирения и диабета, многие точки их пересечения описаны в главах книги. Разными авторами были приложены огромные усилия, чтобы сначала представить обзор по каждой теме, затем обсудить механистические аспекты данной проблемы и в конечном итоге связать эти патофизиологические процессы для обоснования терапевтических стратегий. Второе издание этой книги было одобрено и поделено на два раздела: «Патофизиология и лечение ожирения» и «Патофизиология и лечение сахарного диабета». В каждый раздел добавлены новые темы, включая возможную роль пробиотиков в патогенезе и лечении как ожирения, так и диабета.

Книга будет полезна для врачей общей практики, нутрициологов, диетологов и других работников здравоохранения, которые ежедневно сталкиваются с различными проблемами, связанными с ожирением и диабетом. Исследователи, которые хотят знать современные тенденции и последние научные разработки, а также заполнить пробелы в своих знаниях, могут сделать эту книгу настольной. Более того, она может быть интересна экспертам и организаторам здравоохранения, участвующим в разработке принципов политики в области здравоохранения как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Наконец, образованные члены общества (особенно лица, страдающие ожирением и/или диабетом) могут почерпнуть в этой книге ценную информацию, дополняющую советы команды медицинских работников, оказывающих помощь.

Редакторы хотели бы выразить благодарность авторам всех статей за то, что они нашли время для обсуждения важных аспектов диабета и ожирения и подготовки этой уникальной книги. Каждый из вас оказал помощь в том, чтобы сделать это издание достойным проектом, и мы в большом долгу перед вами.

Эммануэль Ч. Опар и Сэм Дагого-Джек

РАЗДЕЛ I

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

1. Центральные и периферические регуляторы аппетита и насыщения

Габриэль Пэйдж-Уилсон, Сэм Дагого-Джек

1.1. ВВЕДЕНИЕ

Регуляция энергетического обмена важна для выживания любого вида. В связи с этим развивались сложные поведенческие, метаболические и нейро-эндокринные механизмы, чтобы объединить поглощение и рассеивание энергии. Требуется тонкий баланс между поглощением и расходом энергии, чтобы поддерживать здоровый вес. Возможно, по телеологическим причинам механизмы, которые регулируют энергетический гомеостаз, более склонны к поддержанию положительного энергетического баланса и направлены в большей степени на защиту от потери массы тела, чем на предотвращение ожирения, поэтому спонтанная потеря веса в отсутствие заболевания происходит редко, а опыт прогрессирующего набора массы тела у людей является распространенным.

Адаптационные способности, которые защищают от потери массы тела, в конце концов становятся неадаптивными, когда появляется ожирение и связанные с ним метаболические и сердечно-сосудистые осложнения, как это происходит в наше время (Брэй, 1996; Флегал и соавт., 2002). По сути, ожирение означает хронический дисбаланс между потреблением пищи и энергетическими затратами. Общий расход энергии включает основной обмен, или расход энергии в покое, термический эффект пищи, необходимую физическую активность повседневной жизни и произвольную физическую активность или тренировки (Макдональд, 1998). Вклад термического эффекта пищи и активности повседневной жизни в общий расход энергии довольно незначительный, а уровень произвольной физической активности является низким повсеместно среди человечества, поэтому большинство людей расходует энергию за счет основного обмена.

Основной обмен снижается с возрастом, что объясняет тенденцию к положительному энергетическому балансу и ожирению у пожилых людей. Общий расход энергии также положительно коррелирует с площадью поверхности тела и выше при ожирении, чем у стройных людей. Однако компенсация

основного обмена при ожирении неэффективна в плане стимулирования снижения массы тела или восстановления нормальной массы тела. Таким образом, основной обмен, главный компонент расхода энергии для большинства малоподвижных людей, на практике оказывается немодифицируемым фактором энергетического гомеостаза, а ограничение употребления пищи и произвольные физические упражнения являются основной стратегией эффективного контроля массы тела.

1.2. АППЕТИТ И НАСЫЩЕНИЕ

«Приносящей» ветвью петли энергетического гомеостаза является потребление пищи. Прием пищи запускается аппетитом и ограничивается насыщением. Голод — это физиологический ответ на аппетит, в то время как прекращение приема пищи происходит в ответ на сигналы насыщения. Точные механизмы контроля первичных инстинктов аппетита и голода остаются до конца непонятными. Известно, однако, что множество поведенческих, средовых, когнитивных и ситуационных факторов могут изменять ответ на голод. Так, аппетит пробуждает голод, но позже может быть скорректирован или подавлен, чтобы отсрочить прием пищи до более подходящего времени. Схожим образом некоторые органические или психические расстройства ассоциированы с изменением аппетита. В настоящем обзоре внимание сосредоточено на нейрогуморальной регуляции питания, а также предпринята попытка объединить перспективные экспериментальные открытия, сделанные при проведении исследований на грызунах, с настоящими и будущими направлениями исследований метаболизма человека и разработки медикаментов для лечения ожирения.

1.3. ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПИЩЕВОГО ЦЕНТРА В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Для регулирования энергетического гомеостаза гипоталамус объединяет различные сигналы, включая нейротрансмиттеры головного мозга, периферические нейрогуморальные сигналы, сигналы, поступающие от адипоцитов, гастроинтестинальные пептиды и др. Медиальная область гипоталамуса, которая включает вентромедиальное и аркуатное ядра, играет решающую роль в регуляции энергетического баланса. Аркуатное ядро, расположенное в основании гипоталамуса, вмещает в себя две хорошо описанные нейрональные популяции, включая нейроны с проопиомеланокортином (ПОМК) и нейропептидом Y/агутиподобным пептидом (АгПП), которые важны для регуляции питания. Эти нейроны экспрессируют рецепторы гормонов и нейропептидов и отвечают на периферические изменения энергетического баланса (Шварц и соавт., 2000). Паравентрикулярное ядро в передней части гипоталамуса, главная зона секреции кортикотропин-рилизинг-гормона и тиреотропин-рилизинг-гормона, получает большое количество проекций от аркуатного ядра. Паравентрикулярное ядро включено в объединение паракринных и эндокринных метаболических сигналов с классическими нейроэндокринными путями, опосредуемыми щитовидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой

осями. В дополнение к этим ядрам ствол головного мозга также играет роль в регуляции аппетита, обработке сигналов насыщения, которые появляются вследствие приема пищи, афферентными волокнами блуждающего нерва, которые преобразуются в ядре солитарного тракта в области заднего мозга (Уильямс и соавт., 2001). Нервные волокна, идущие от ядра солитарного тракта в паравентрикулярное ядро и латеральную область гипоталамуса, связывают ствол мозга с гипоталамусом (Грилл и Хэйс, 2012). Однако исследования на дегеребрированных крысах, у которых связь между задним и передним мозгом была прервана, продемонстрировали, что ствол мозга может независимо контролировать размер порции в ответ на такие сигналы насыщения, как холецистокинин (ХЦК), показывая, что задний и передний мозг оба могут вносить вклад в энергетический баланс (Грилл и Смит, 1988).

1.4. ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЕ НЕЙРОПЕПТИДЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПИЩЕВУЮ АКТИВНОСТЬ

Гипоталамические сигналы, вызывающие аппетит, включают NPY, AgПП и гипокретины/орексины.

1.4.1. Нейропептид Y

NPY — полипептид, состоящий из 36 аминокислот, который мгновенно стимулирует прием пищи при интрацеребровентрикулярном введении у грызунов. Эффекты стимуляции аппетита NPY приводят к стабильному перееданию и набору массы тела у мышей, постоянно получающих такие интрацеребровентрикулярные инъекции. Специфичность эффекта NPY была доказана в исследованиях, в которых одновременно вводили антагонисты NPY или антитела к нему, оба из которых сдерживали прием пищи у крыс (Карла и соавт., 1999). Роль NPY как центрального физиологического триггера приема пищи предполагается исследованиями, демонстрирующими стремительный рост экспрессии гипоталамического NPY в паравентрикулярное ядро до приема пищи и наличием экспрессии гена NPY на протяжении периода поддержания чувства голода. Стимулирующее аппетит действие NPY опосредуется взаимодействием с Y1- и Y5-рецепторами (Генри и соавт., 2005). NPY также оказывает разнообразные эффекты, которые увеличивают активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, усиливая стрессовый ответ, и меняют порог судорожной активности (Бэк, 2006), что, очевидно, является ограничивающим фактором прямого применения NPY для лечения кахексии и пищевых расстройств. Интересно, что экспрессия NPY в аркуатном ядре является потенциальным антагонистом анорексигенного гормона лептина, как и инсулина. Более того, активация рецептора подтипа Y2 на нейронах NPY запускает ингибирующие пресинаптические сигналы, вследствие чего центральное введение пептида YY (peptide YY — PYY3-36, агонист рецептора Y2, секретируемого эндокринными L-клетками тонкого кишечника) в аркуатное ядро вызывает заметное торможение приема пищи. Кроме того, нокаутные по гену рецептора Y2 мыши теряют способность реагировать на анорексигенный эффект PYY3-36 (Баттерхам и соавт., 2002). Многолетний интерес к терапевтическому потенциалу антагонизма NPY был возрожден с открытием

агонистов рецепторов Y2R и Y4R и антагонистов Y5R. На сегодняшний день при проведении клинических исследований на людях воздействие этой маленькой молекулы ограничено по причине побочных эффектов или недостаточной эффективности (Бразерс и Вахлестедт, 2010).

1.4.2. Агуподобный пептид

АгПП экспрессируется исключительно в аркуатном ядре гипоталамуса и локализован в тех же нейронах, которые секретируют NPY (Гольдстоун и соавт., 2002). Несколькими докладами было подтверждено, что введение АгПП эффективно усиливает аппетит у грызунов, центральное введение АгПП приводит к увеличению потребления пищи до 7 дней (Росси и соавт., 1998). В противоположность мощному, но относительно кратковременному эффекту NPY продолжительное введение АгПП приводит к постоянному перееданию и ожирению (Смолл и соавт., 2001). АгПП стимулирует аппетит путем антагонизма эффекту пептида α -меланоцитстимулирующего гормона, предшественником которого является ПОМК, на рецепторы меланокортина 3 и 4, увеличивая потребление пищи и снижая расход энергии. Аркуатные нейроны, которые секретируют NPY и АгПП, стимулируются голоданием и эффективно подавляются лептином и инсулином (Брин и соавт., 2005). Было обнаружено несколько других важных регуляторов экспрессии АгПП. Глюкокортикоиды влияют на экспрессию АгПП, что было показано в ходе исследований на грызунах, продемонстрировавших снижение экспрессии АгПП после адреналэктомии и восстановление экспрессии при заместительной терапии глюкокортикоидами (Савонтос и соавт., 2002). Было показано, что кишечный гормон грелин стимулирует экспрессию гена АгПП в аркуатном ядре, а орексигенный эффект грелина частично опосредован NPY/АгПП (Чен и соавт., 2004).

1.4.3. Гипокретины/орексины

Гипоталамические пептиды гипокретин-1 или гипокретин-2 были открыты в 1998 г. при помощи субтрактивной полимеразной цепной реакции (Де Леча и соавт., 1998). В этом же году Сакурай и соавт. (1998) открыли гомологичные гипоталамические пептиды, названные орексином 1 и 2, и было показано их мощное стимулирующее влияние на прием пищи у крыс (Сакурай и соавт., 1998). Гипокретины/орексины стимулируют потребление пищи у грызунов, этот эффект блокируется путем нейтрализации антител к эндогенным гипокретинам (Уилли и соавт., 2001).

В дополнение к прямой стимуляции приема пищи гипокретины/орексины могут также влиять на энергетический гомеостаз другими путями. Например, уровень гипокретина растет в ответ на физическую нагрузку, нейрогликопению и вынужденное бодрствование (Нишино, 2003). Гипокретин-секретирующие нейроны локализованы исключительно в латеральном гипоталамусе, области головного мозга, которая, как давно известно, объединяет пищевые сигналы. Несмотря на интригующую роль в качестве модуляторов пищевого поведения, интерес к гипокретинам/орексинам сместился в сторону их влияния на регуляцию сна, когда гены гипокретинов/орексинов были найдены в локусах нарколепсии (Чемелли и соавт., 1999; Лин и соавт., 1999). Зафиксированные мутации

в человеческих генах гипокретинов/орексинов встречаются редко среди пациентов с расстройствами сна, однако около 90% пациентов с нарколепсией–катаплексией имеют субнормальный уровень гипокретина в цереброспинальной жидкости (Нишино и соавт., 2001).

Последняя находка не согласуется с первичной орексигенной ролью гипокретинов/орексинов как механизма увеличения распространенности ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета (СД) 2-го типа среди пациентов с нарколепсией (Нишино и соавт., 2001). Эти метаболические расстройства в большей степени являются результатом гиподинамии, связанной с нарколепсией. Однако следует отметить, что система «гипокретин–орексин» обладает центральным действием в качестве главного интегратора возбуждающих импульсов от моноаминергических (дофамин, норэпинефрин, серотонин, гистамин) и холинергических волокон, которые поддерживают состояние бодрствования, в том числе активного (Тахери и соавт., 2002). Таким образом, помимо прямой стимуляции аппетита, гипокретины/орексины могут оказывать метаболические эффекты через регуляцию центральных проводящих путей вегетативной нервной системы. Однако гипокретины/орексины являются менее привлекательными кандидатами для разработки лекарственных средств, поскольку их влияние на пищевое поведение не такое мощное и последовательное по сравнению с орексигенными эффектами NPY.

1.5. АНОРЕКСИГЕННЫЕ НЕЙРОПЕПТИДЫ

Как центр, объединяющий энергетический гомеостаз, гипоталамус также является источником нейропептидов, которые подавляют процесс потребления пищи и активируют чувство насыщения. Гипоталамические анорексигенные агенты включают меланокортины, кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ) и серотонин.

1.5.1. Меланокортины

Меланокортины образуются в процессе сайт-специфического посттрансляционного расщепления предшествующей родительской молекулы ПОМК. Расщепление ПОМК в передней части гипофиза приводит к повышению уровня адренокортикотропного гормона, который оказывает действие через рецептор меланокортина 2, стимулируя надпочечниковый стероидогенез. В мозге ПОМК расщепляется до меланокортина α -меланоцитстимулирующего гормона, который является агонистом рецепторов меланокортина 3 и 4. Введение α -меланоцитстимулирующего гормона (интрацеребровентрикулярно) грызунам приводит к потере веса путем подавления процесса потребления пищи и стимуляции расходования энергии (Нири и соавт., 2004). Это влияние опосредовано активацией двух подтипов нейрональных рецепторов меланокортина 3 и 4, а смежные гипоталамические нейроны, экспрессирующие AgПП и NPY, являются антагонистами. Таким образом, рецептор меланокортина 4 играет ключевую роль в регуляции массы тела. Нейроны NPY/AgПП ингибируются лептином и инсулином.

Общая физиология взаимодействия этих противодействующих нейропептидов очевидна при их связанных с массой тела изменениях. Вслед за потерей

веса снижение уровней инсулина и лептина ведут к активации NPY/AgPP-нейронов и ингибированию POMC-нейронов (Флайер, 1998; Шварц и соавт., 2000). Эти контррегуляторные изменения вызывают увеличение потребления пищи и накопление жировой ткани. Дефекты сигнального пути меланокортина, подобные тем, что наблюдались у трансгенных мышей с целенаправленным повреждением рецептора меланокортина 4 (нокаутные мыши), приводят к переяданию и ожирению (Хасзар и соавт., 1997). Достаточно распространенная функциональная мутация человеческого рецептора меланокортина 4 была выявлена у пациентов с тяжелым ожирением в детском возрасте (Фаруки и соавт., 2000). Следует заметить, что, хотя у большинства пациентов с ожирением не наблюдается мутаций рецептора меланокортина 4, для некоторых пациентов терапия, направленная на активацию путей меланокортина 4, в перспективе может принести положительные результаты. В то время как интраназальное введение фрагмента меланокортина (меланоцитстимулирующего гормона/адренокортикотропного гормона 4-10) выглядело многообещающим в этом отношении, меланоцитстимулирующий гормон/адренокортикотропный гормон 4-10 не оказали анорексигенного эффекта на людей с ожирением, несмотря на незначительное снижение массы тела у людей с нормальной массой тела (Фэм и соавт., 2001; Халшмид и соавт., 2006). Использование более селективного агониста рецептора меланокортина 4 (МК-0493) также не принесло результатов в снижении массы тела у людей с ожирением (Кришна и соавт., 2009). Однако недавно разработанный агонист рецептора меланокортина 4 (RM-493) может оказаться более перспективным. Исходя из последних данных можно предположить, что он способен эффективно увеличить основной обмен у взрослых с ожирением (Чен и соавт., 2015).

1.5.2. Кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт

Экспрессия КАРТ широко представлена в мозге, особенно в гипоталамических ядрах и передней части гипофиза. В пределах аркуатного ядра POMC локализован в нейронах, которые также экспрессируют КАРТ. Введение КАРТ (1–100 пмоль, интрацеребровентрикулярно) приводит к дозозависимому подавлению процесса потребления пищи у крыс. Эффект появлялся в течение 20 мин и продолжался примерно 4 ч. Уменьшение потребления пищи вследствие терапии КАРТ сопровождалось торможением эвакуации желудочного содержимого и уменьшением потребления кислорода. Аркуатные POMC/КАРТ-нейроны работают как нижележащие эффекторы анорексигенного действия лептина и более заметно стимулируются его интрацеребровентрикулярными инъекциями (Коули и соавт., 2001). Взаимодействие между КАРТ и системой эндогенных опиоидов, серотонинергической (Ротман и соавт., 2003) и каннабиоидной (Кота и соавт., 2003) системами обеспечивает дополнительные механизмы анорексигенных эффектов КАРТ.

1.5.3. Серотонин

Производное аминокислоты 5-гидрокситриптамин (серотонин) обладает активным нейротрансмиссерным действием на многочисленные мишени центральной нервной системы (ЦНС) (Бланделл, 1984). Рецептор 5-гидрокси-

триптамина широко представлен в областях, включающих лимбическую систему, ядро шва мозга и гипоталамус. Активация рецепторов 5-гидрокситриптамина (в особенности подтипа 2) связана с торможением процесса потребления пищи. Похожий анорексигенный эффект наблюдается при накоплении запасов серотонина через ингибирование его захвата. Напротив, исследования на грызунах показали, что делеция гена рецептора 5-гидрокситриптамина подтипа 2 приводит к выраженному перееданию (Текотт и соавт., 1995). К сожалению, клинический опыт использования селективных ингибиторов обратного захвата серотонина свидетельствует о незначительном и противоречивом влиянии их на массу тела, что указывает на преобладание более мощных орексигенных импульсов над серотонинергическим путем в нормальных физиологических условиях. Тем не менее сибутрамин, селективный агонист серотонинового 2C-рецептора является эффективным лекарственным препаратом для снижения массы тела (сибутрамин¹ не используется с 2010 г. по причине увеличения риска сердечно-сосудистых событий).

В то время как серотонинергические эффекты на прием пищи когда-то считались опосредованными, в первую очередь центральными путями 5-гидрокситриптамина, в последних исследованиях с использованием генетических моделей мышей подчеркнули важность системы меланокортина в управлении анорексигенным эффектом 5-гидрокситриптамина. Было показано, что серотонин влияет на насыщение путем торможения активности АГПП-нейронов и уменьшения подавляющего влияния ПОМК-нейронов через активацию 1В-рецептора серотонина (Хейслер и соавт., 2006). Показано также, что 2C-рецепторы серотонина на ПОМК-нейронах играют роль в управлении способностью серотонина подавлять процесс потребления пищи (Сюй и соавт., 2008). Лоркасерин[®], агонист 2C-рецептора серотонина, был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration — FDA) для лечения ожирения в 2012 г.

1.5.4. Нейротрофический фактор головного мозга

Нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor — BDNF) относится к семейству секретируемых пептидов нейротрофинов, действующих на рецептор тирозинкиназы B, который активирует фосфоорилазу C с γ -каталитической субъединицей, митогенаактивируемую протеинкиназу и фосфатидилинозитол-3-киназу через внутриклеточные сигнальные пути (Рейхардт, 2006). В то время как нейротрофины являются наиболее изученными в рамках их влияния на жизнеспособность и дифференцировку нейронов (Чао, 2003), существуют данные в пользу важной роли BDNF в энергетическом гомеостазе. При центральном введении BDNF наблюдали уменьшение массы тела у грызунов (Лапчак и Хэфти, 1992), а уменьшение уровня BDNF у гетерозиготных по гену *BDNF* мышей было ассоциировано с увеличением потребления пищи и ожирением (Лайонс и соавт., 1999). Подобным образом уменьшение сигнала BDNF вследствие утраты функционального аллеля *BDNF*

¹ Сибутрамин отозван в США и Европе, в РФ он зарегистрирован и используется в качестве средства лечения ожирения (входит в клинические рекомендации) (Примеч. ред.).

(Грэй и соавт., 2006) или *de novo* мутации в гене рецептора тирозинкиназы B (Йео и соавт., 2004) ассоциировано с перееданием и ожирением у людей. Более того, крупномасштабные полногеномные ассоциативные исследования однонуклеотидных полиморфизмов в гене *BDNF* были связаны с ожирением (Хотта и соавт., 2009; Торлейфсон и соавт., 2009). Роль BDNF как анорексигенного фактора подкрепляется исследованиями на грызунах, демонстрирующими уменьшение экспрессии BDNF гипоталамусом при голодании и увеличение экспрессии гена *BDNF* после введения глюкозы или агонистов меланокортина (Сюй и соавт., 2003; Унгер и соавт., 2007). Продолжающиеся исследования, призванные осветить роль BDNF в энергетическом балансе, могут привести к пониманию механизмов, которые могут быть использованы для разработки новых стратегий лечения ожирения в будущем. В **табл. 1.1** приведен список орексигенных и анорексигенных центральных нейропептидов.

Таблица 1.1. Центральные нейропептиды, регулирующие пищевое поведение

Орексигенные	Анорексигенные
NPY	α-Меланоцитстимулирующий гормон
Агутиподобный белок	Кортикотропин-рилизин-гормон
Орексин А	КАРТ
Орексин Б	Серотонин

1.6. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ СИГНАЛЫ РЕГУЛЯЦИИ ПРИЕМА ПИЩИ

Периферические гормоны, которые регулируют прием пищи, включают несколько гастроинтестинальных, панкреатических, а также продуцируемых адипоцитами пептидов (**табл. 1.2**). На основании широких исследований на грызунах и ограниченных данных о человеке эти пептиды могут быть разделены на имеющие орексигенные (например, грелин) или анорексигенные (например, инсулин, РYY, глюкагоноподобный полипептид, ХЦК, лептин) эффекты.

Таблица 1.2. Периферические регуляторы пищевого поведения

Сигнал	Главные мишени
Анорексигенные	
Лептин	Гипоталамус
РYY	Гипоталамус
Панкреатический полипептид	Гипоталамус
Инсулин	Гипоталамус
ХЦК	Ствол головного мозга/ блуждающий нерв