



Регуляция пищевого поведения

Миранцева Е. П. 619 группа

Руководители:

Залевская Алсу Гафуровна, д.м.н, доцент

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н, профессор

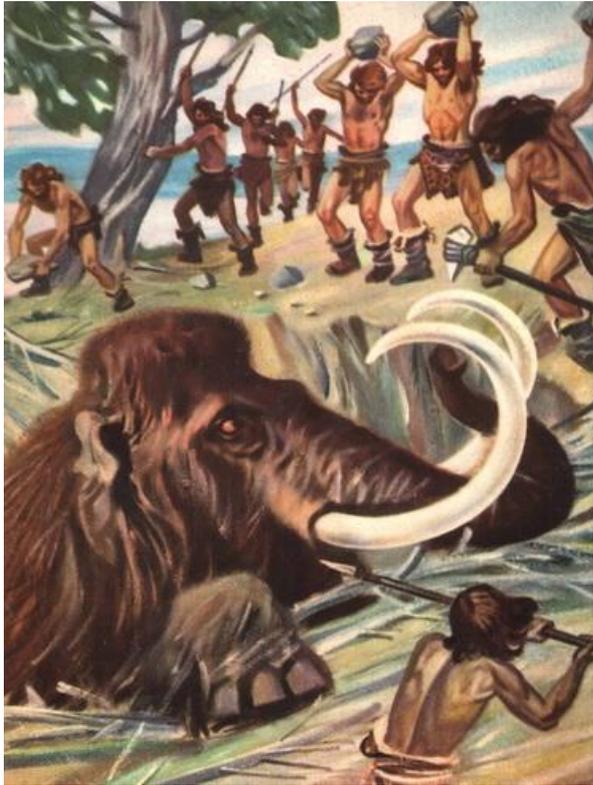
Ожирение (ВОЗ)

- Избыточный вес и ожирение – результат формирования аномальных или чрезмерных жировых отложений, которые могут наносить вред здоровью
- Индекс массы тела (ИМТ)
масса тела, кг / (рост, см)²
- Согласно ВОЗ, диагноз «избыточный вес» или «ожирение» у взрослых ставится в следующих случаях:
 - ИМТ больше или равен 25 кг/м² — избыточный вес;
 - ИМТ больше или равен 30 кг/м²— ожирение.

Актуальность проблемы

- В 2014 году более 1,9 миллиарда (39%) взрослых старше 18 лет имели избыточный вес. Из них свыше 600 миллионов (13%) страдали ожирением.
- Повышенный ИМТ является одним из основных факторов риска таких заболеваний, как:
 - сердечно-сосудистые заболевания, которые в 2012 году были главной причиной смерти;
 - диабет;
 - нарушения опорно-двигательной системы
 - онкологические заболевания (в т. ч. рак эндометрия, молочной железы, яичника, предстательной железы, печени, желчного пузыря, почки и толстой кишки).
- Риск этих заболеваний возрастает по мере увеличения ИМТ

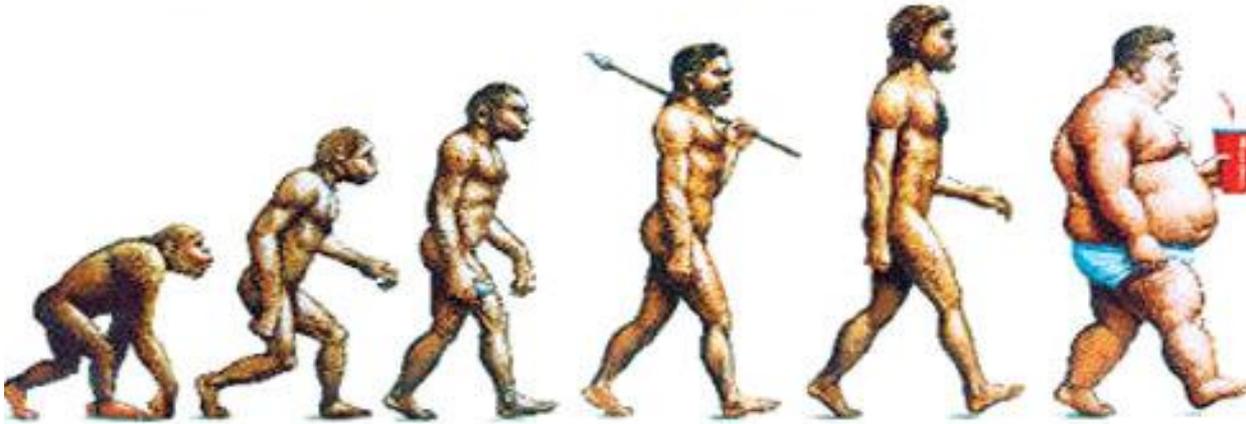
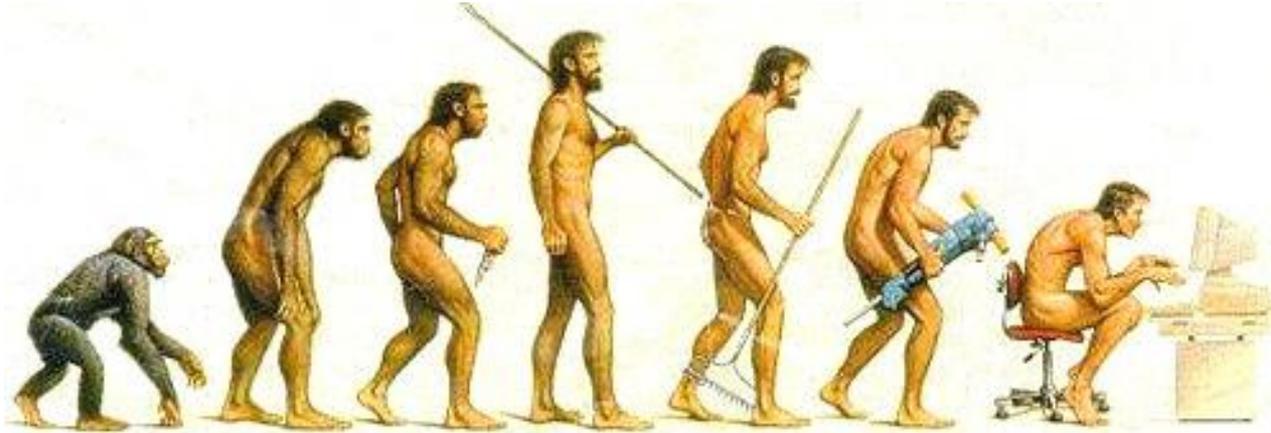
Теория экономного гено типа



«ПИР или ГОЛОД»

Способность запасать больше жира – «подарок» эволюции

Эволюция образа жизни



ЭКОНОМНЫЙ
ГЕНОТИП



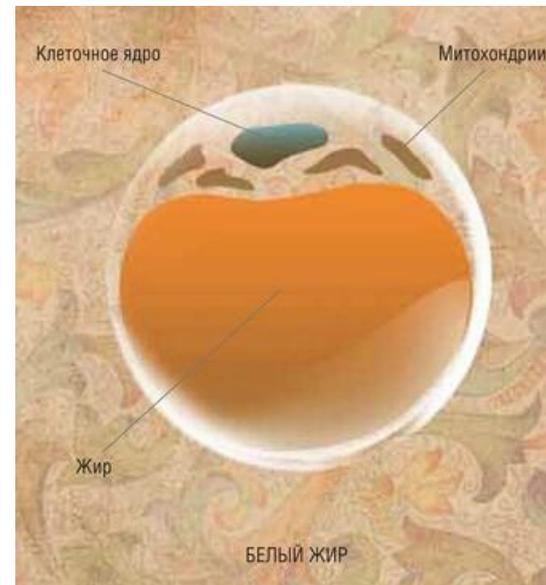
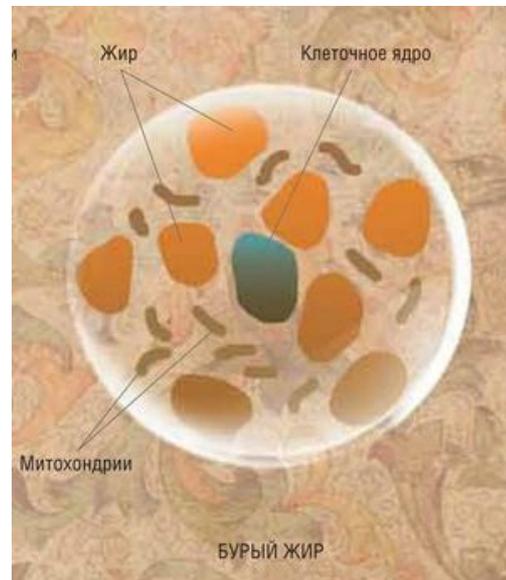
ИЗОБИЛЬНЫЙ
ФЕНОТИП

Классификация ожирения

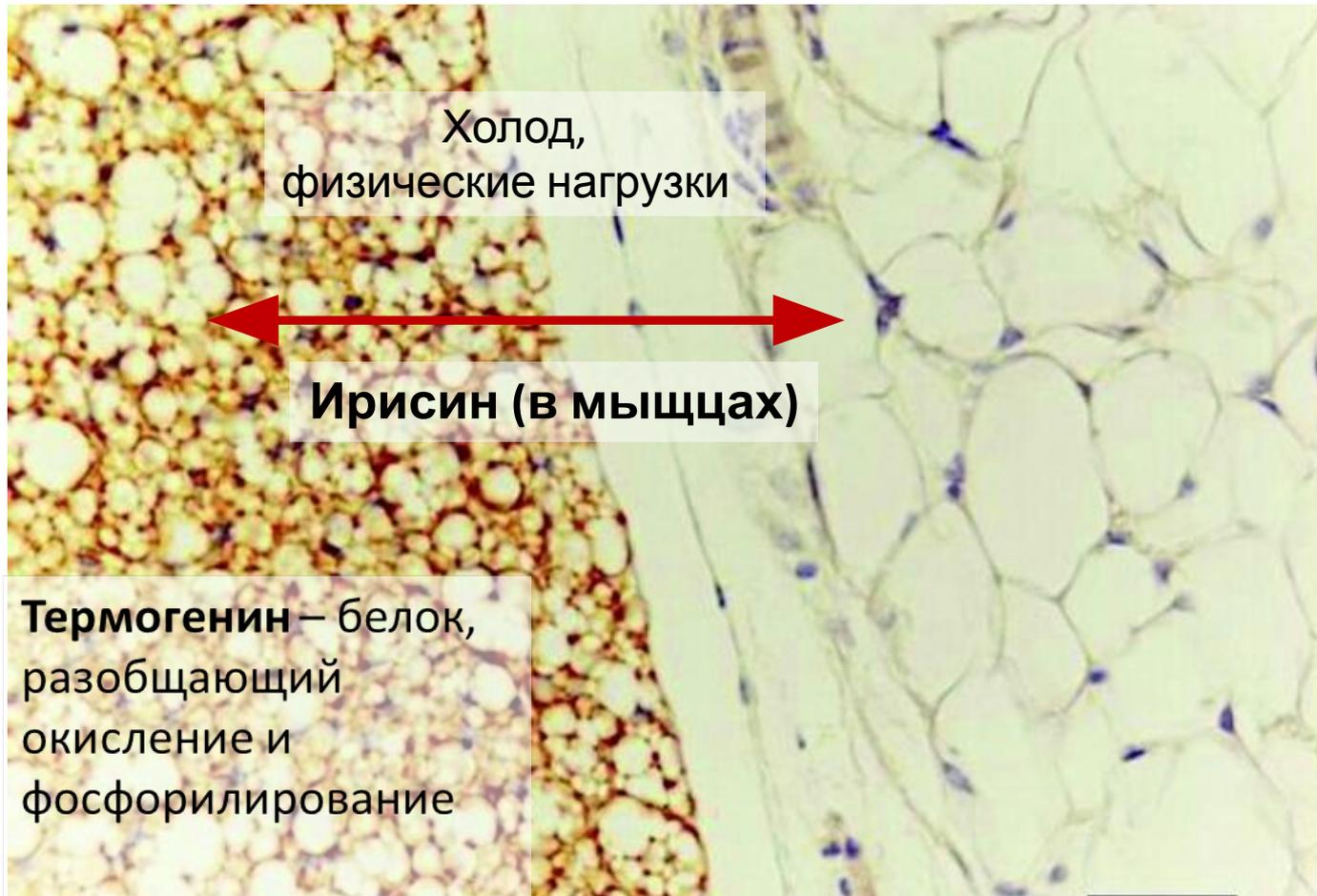
- По причине возникновения
 - I. Первичное ожирение (алиментарно-конституциональное)
 - II. Вторичное ожирение
 - Центральное (опухоли, травмы головного мозга, синдром пустого турецкого седла, энцефалит)
 - Периферическое (синдром Иценко-Кушинга, сахарный диабет 2 типа, синдром поликистозных яичников)
- По характеру распределения жира
 - Андроидное (висцеральное - компонент метаболического синдрома)
 - Гиноидное
- По ИМТ
 - Ожирение 1 степени 30,0-34,9
 - Ожирение 2 степени 35,0-39,9
 - Ожирение 3 степени >40,0

Виды жировой ткани

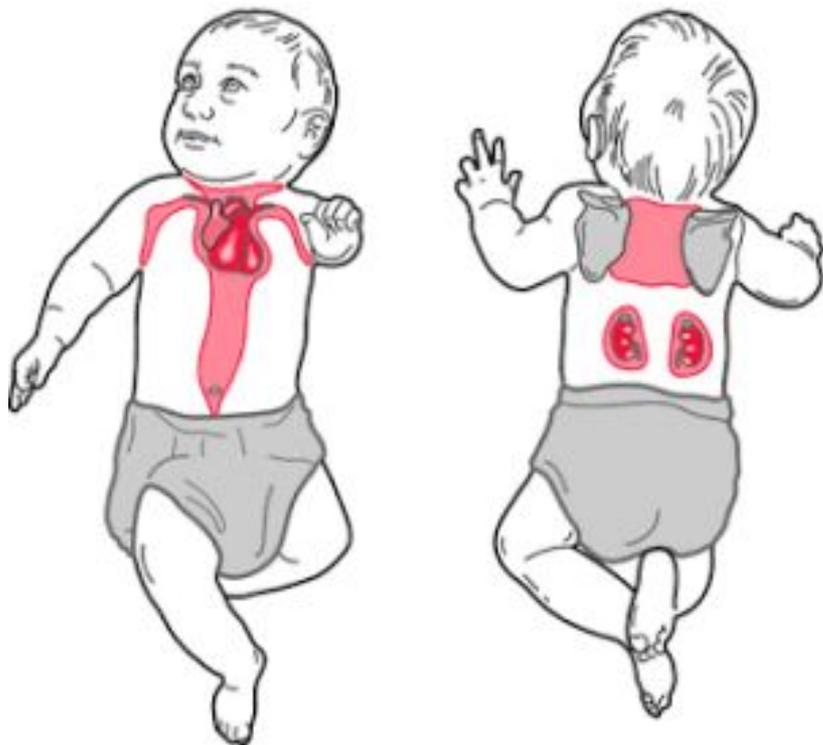
- Желтая (в диафизах трубчатых костей)
- Белая
- Бурая
- Бежевая



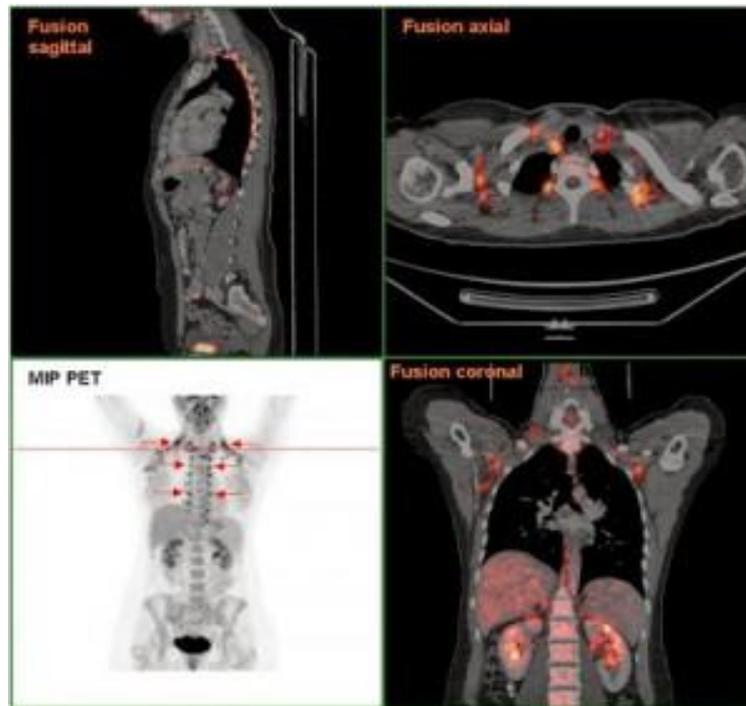
Взаимодействие белой и бурой жировой ткани



Места локализации бурой жировой ткани



5 % массы тела



1 % массы тела

Факторы риска ожирения

Немодифицируемые

- Генетические факторы
- Пол
- Количество бурой жировой ткани

Модифицируемые

- Питание
- Физическая активность
- Самоконтроль
- Социальные факторы
- Депрессия
- Стресс
- Количество бурой жировой ткани

Основные понятия

- Голод - выражение потребности организма в веществах, которых он был лишен на некоторое время, что привело к снижению их содержания в депо и циркулирующей крови
- Сытость - восстановление гомеостаза после всасывания в кровь и депонирования пищевых веществ
- Аппетит - ощущение, связанное со стремлением человека к определенной пище
- Насыщение - снятие чувства голода, но и ощущение удовольствия, полноты в желудке после приема пищи

Немодифицируемые факторы риска

развития ожирения (1)

- ***FTO* “Fat Mass and Obesity Associated” (ассоциированный с жировой массой и ожирением)**
 - *FTO* **A/T** полиморфизм связан с высоким (20-30%) риском набора веса
 - влияет на выбор продуктов питания и их потребляемое количество
 - Негативный эффект гена снижается на 30-80 % при выполнении регулярных физических нагрузок
- **Гены семейства PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors, рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором)**
 - Продукт гена - белок PPAR γ 2 - экспрессируется в жировой ткани, где регулирует дифференцировку адипоцитов, накопление жира, чувствительность к инсулину, жировой и углеводный обмены

Немодифицируемые факторы риска развития ожирения (2)

□ Лептин

- Носители полиморфизма гена лептина - **аллель GG** связана с низкой концентрацией лептина
- Носители полиморфизма гена рецептора лептина - аллель **LEPR A668G** (rs1137101) – лептинорезистентность

□ Меланокортин

- Носители полиморфизма гена MC4R – **аллель C** – повышенный аппетит, тяга к жирной пище

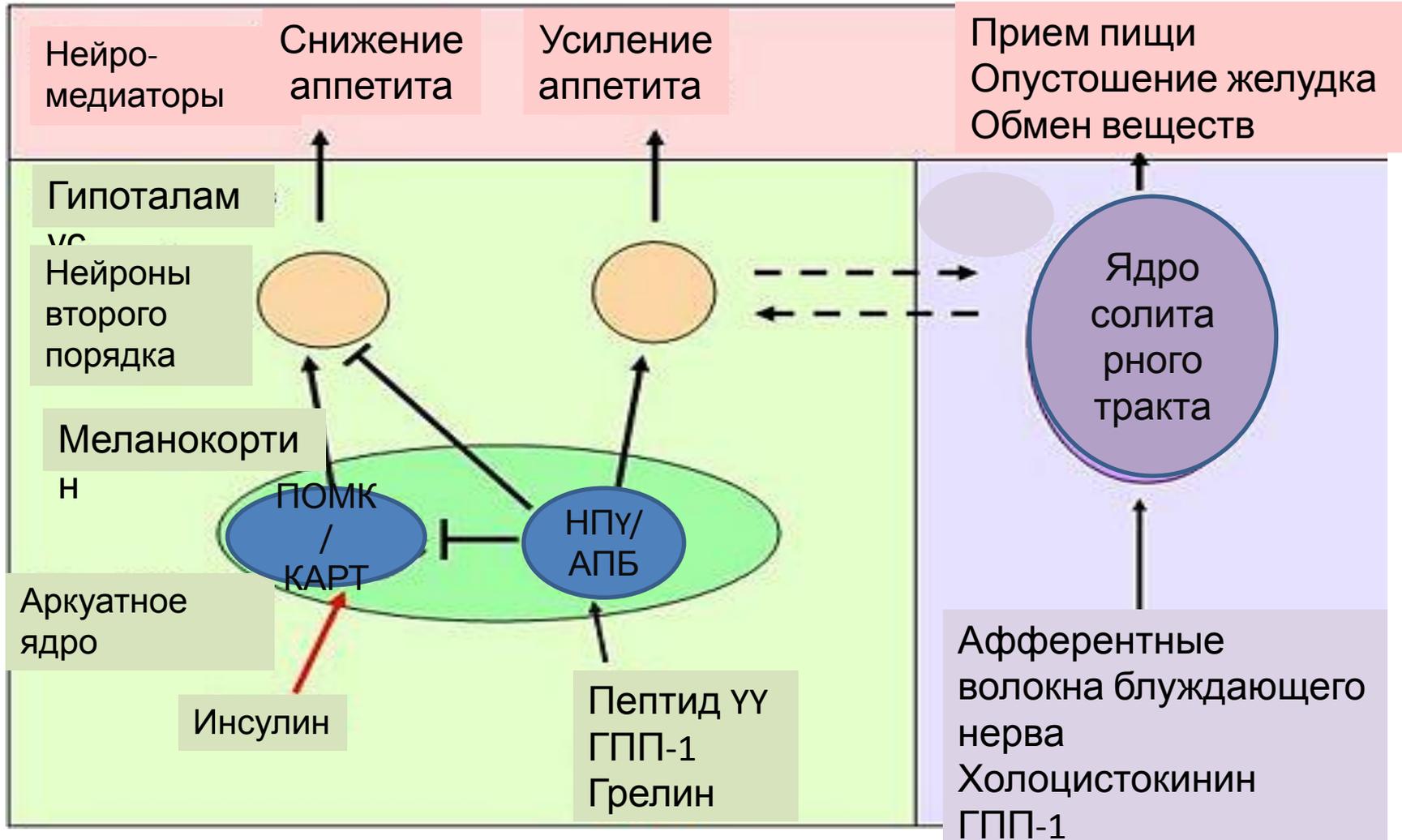
Гипоталамус - главный центр регуляции пищевого поведения

- центр голода - латеральные ядра
- центр насыщения -
вентромедиальные ядра
- аркуатное ядро – интегративная и регулирующая функция

высокая плотность рецепторов нейромедиаторов и гормонов, регулирующих пищевое поведение

- Объединяет нервные (нейронные связи и пути) и гуморальные сигналы (множество нейропептидов)
- Обеспечивает быструю (пептид YY, ГПП-1, панкреатический полипептид, оксиномодулин, грелин) и длительную (инсулин и лептин) регуляцию пищевого поведения
- Нейроны-сенсоры внеклеточной глюкозы

Аркуатное ядро гипоталамуса



ПОМК/КАРТ – Проопиомеланокортин/Кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипционный фактор

NPY/АГРБ - Нейропептид Y/Агути-подобный белок

ГПП-1 - Глюкагоноподобный пептид-1

Поведение для вознаграждения

- Вкусовые свойства и социально-культурные аспекты
- Требование вкусной еды - поиск и прием пищи - это цель
- Побуждает к приему пищи
- Создает взаимосвязь между вкусом, запахом, видом еды и когнитивными и эмоциональными процессами
- Ожирение ассоциируется с дисрегуляцией системы вознаграждения в ответ на пищевые сигналы - возникает компенсаторное переедание и неспособность принимать волевые решения

Основные нейромедиаторы системы вознаграждения

- Кортиковые структуры - эмоции и удовольствие от вкусной еды
“liking ”- "мне нравится"
 - Лимбическая система - необходимость и мотивация еды “wanting”
- "я хочу"
-
- Дофамин
 - Серотонин
 - Эндоканнабиоиды

□ Серотонин

- Синтезируется как периферическими клетками (нейроны и энтерохромафинные клетки кишечника), так и в ЦНС
- Рецепторы находятся в кишечнике и головном мозге
- Формирует субъективное ощущение насыщения
- Еда воспринимается как удовольствие

□ Дофамин

- Выделяется в предвкушении чего-либо и сразу после достижения цели, определяет способность наслаждаться жизнью
- Вознаграждение получаемое в виде пищи сопровождается выработкой дофамина — поведение закрепляется

Эндоканнабиоидная и опиоидная системы

- Эволюционно определенная функция эндоканнабиоидов - изменять энергетический баланс в положительную сторону: вызывают аппетит и побуждают к поиску и приему особо вкусной пищи
- Каннабиноидные рецепторы КБ1 и КБ2 (кора и гиппокамп, гипоталамус), эндоканнабиноиды и ферменты их биосинтеза и деградации.
Образуются из мембранных фосфолипидов с участием фосфодиэстераз
- Опиаты, главным образом β -эндорфин, воспринимаются корковыми структурами как “удовольствие”

Влияние вкусной пищи на ЦНС

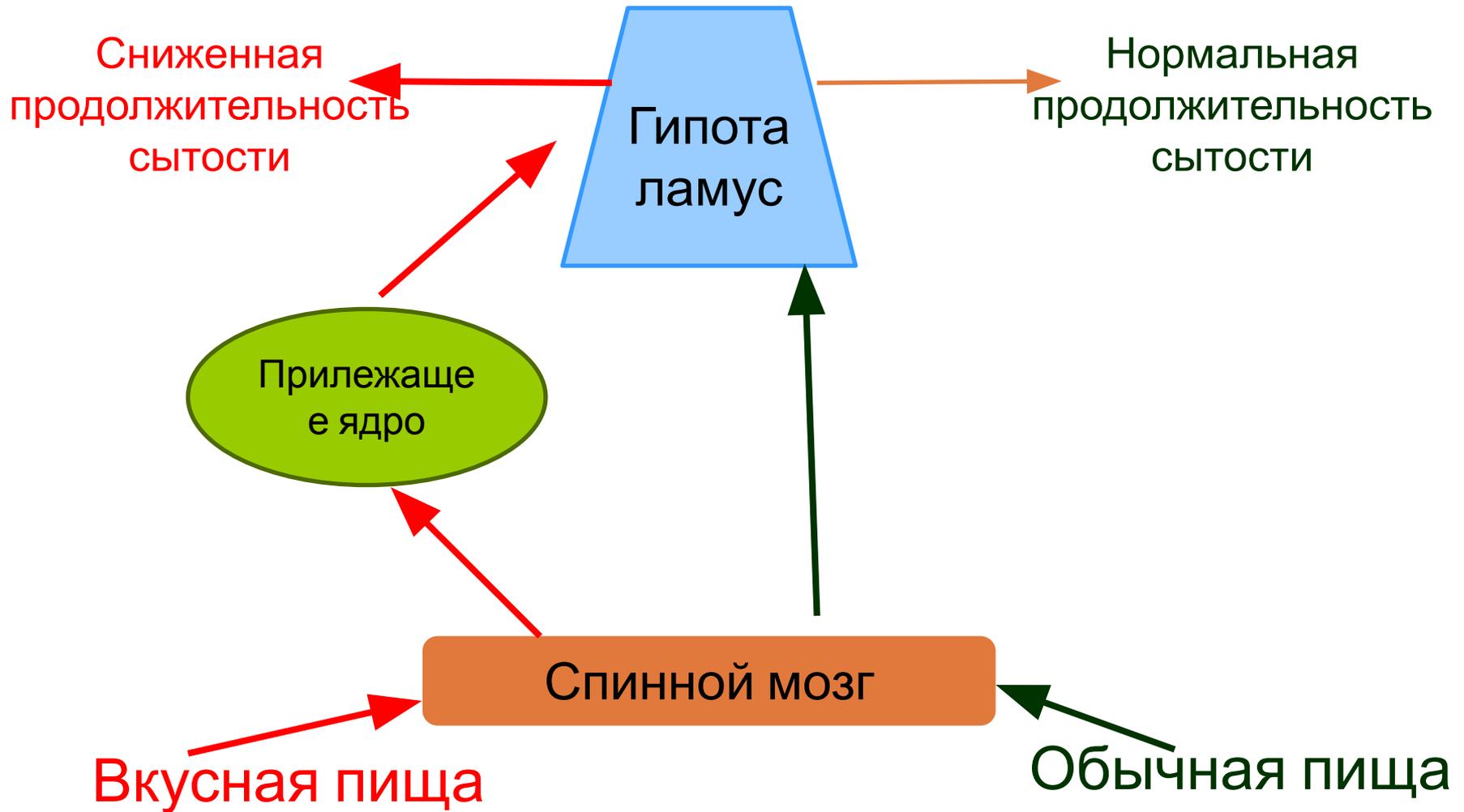
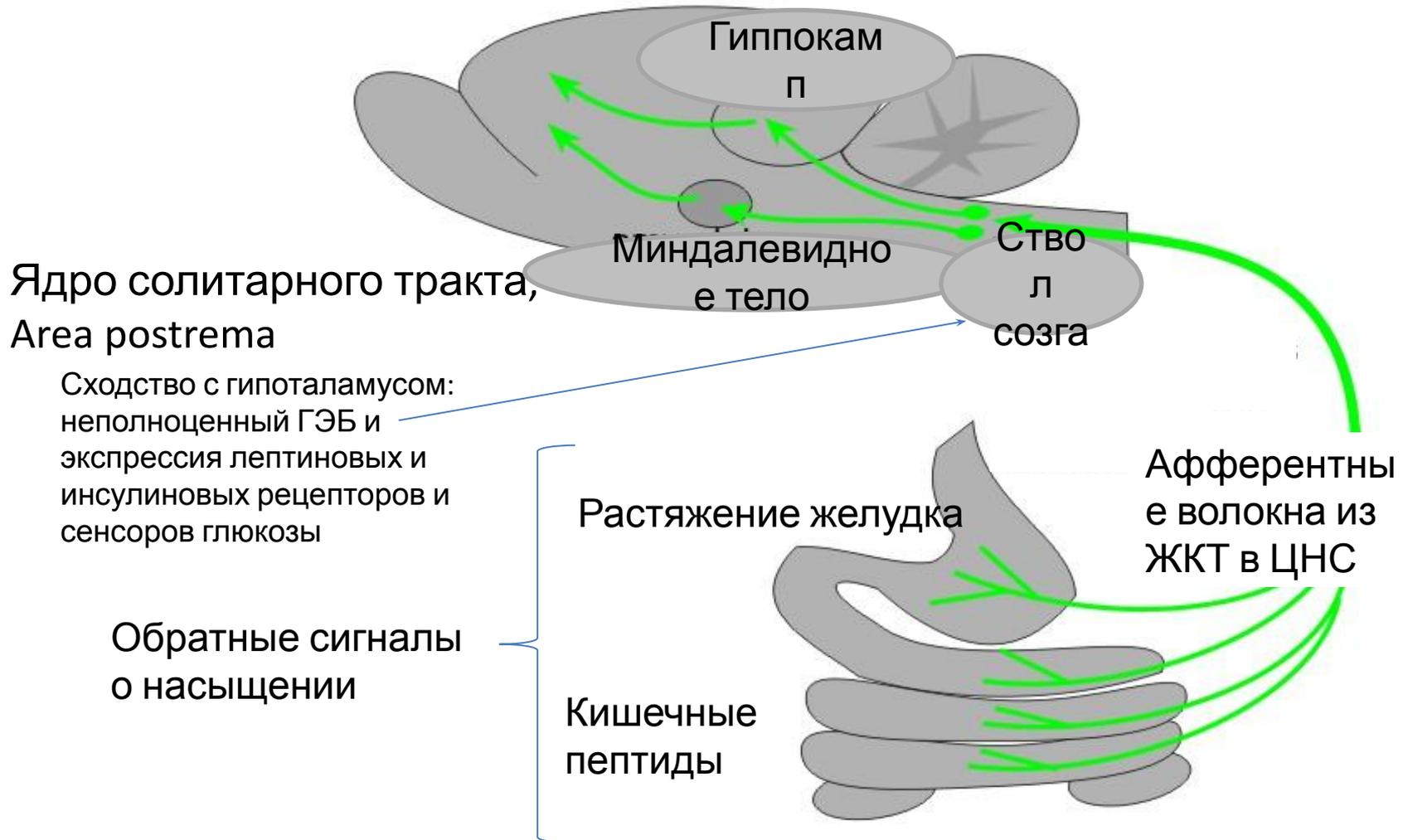
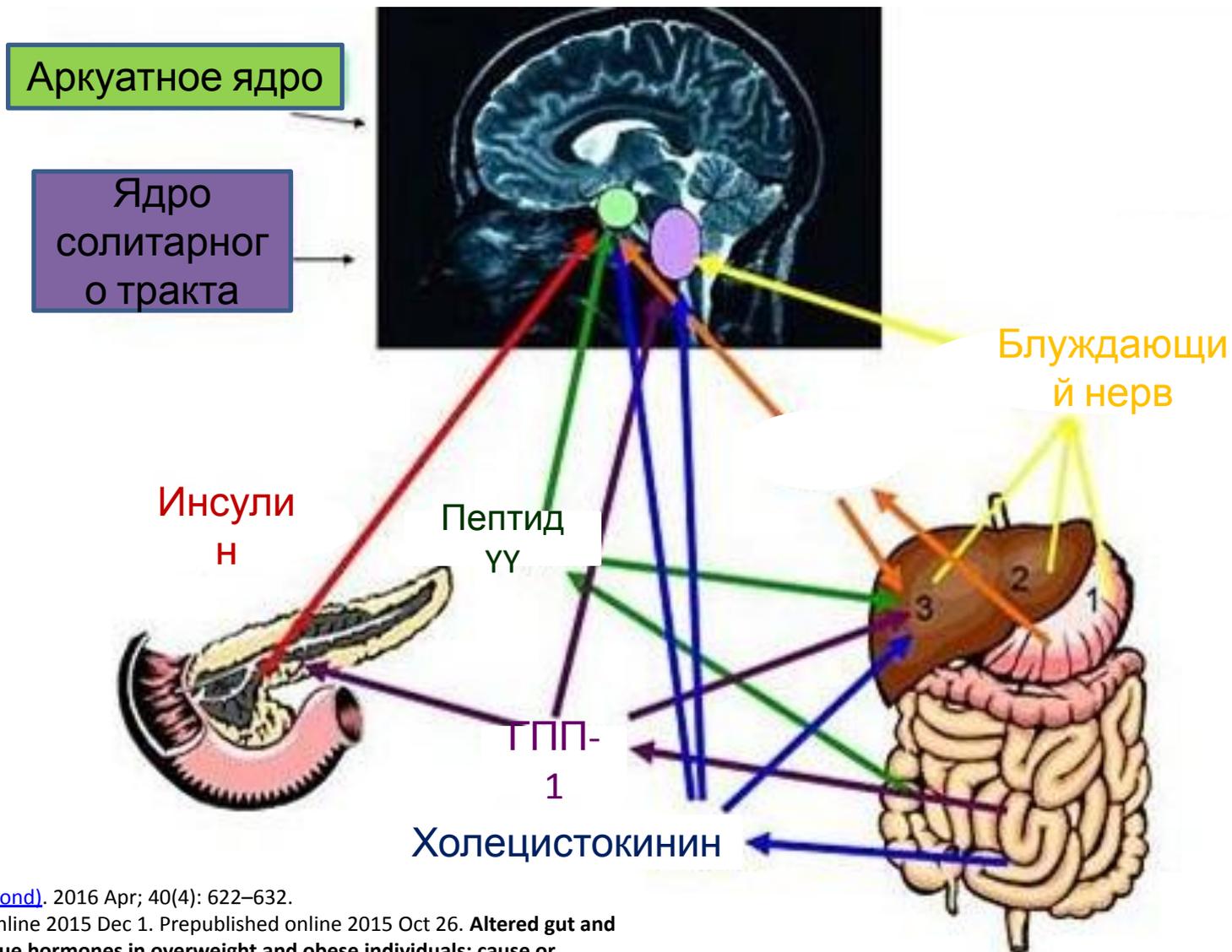


Схема нейронных связей блуждающего нерва



Гормоны желудочно-кишечного тракта



[Int J Obes \(Lond\)](#). 2016 Apr; 40(4): 622–632.

Published online 2015 Dec 1. Prepublished online 2015 Oct 26. **Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: cause or consequence?**

[M E J Lean](#)^{1,*} and [D Malkova](#)¹

Кишечные пептиды

Общее:

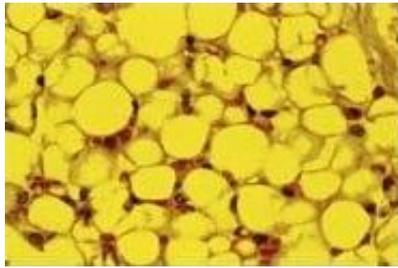
- секретируются постпрандиально
- обеспечивают насыщение
- замедляют моторику ЖКТ
- обеспечивают краткосрочную регуляцию пищевого поведения

Представители:

- Холецистокинин секретируется I-клетками тонкой кишки на жирные кислоты
- Глюкагоноподобный пептид - в L-клетках тонкой кишки, стимул - углеводы
 - Оксиномодулин - синергист ГПП-1
 - Пептид YY - L-клетками тонкой кишки (Y1–Y6 рецепторы)

Ось «ЦНС – кишечник – жировая ткань»

- Взаимосвязь между желудочно-кишечным трактом и ЦНС



**Жировая
ткань** Лептин

Повышает активность POMC-нейронов, одновременно подавляя AGRP-нейроны, усиливает влияние анорексигенных пептидов, тает систему вознаграждения

Снижает аппетит и усиливает расход энергии

Нейромедиаторы ЦНС



Кишечные пептиды

Роль других органов ЖКТ

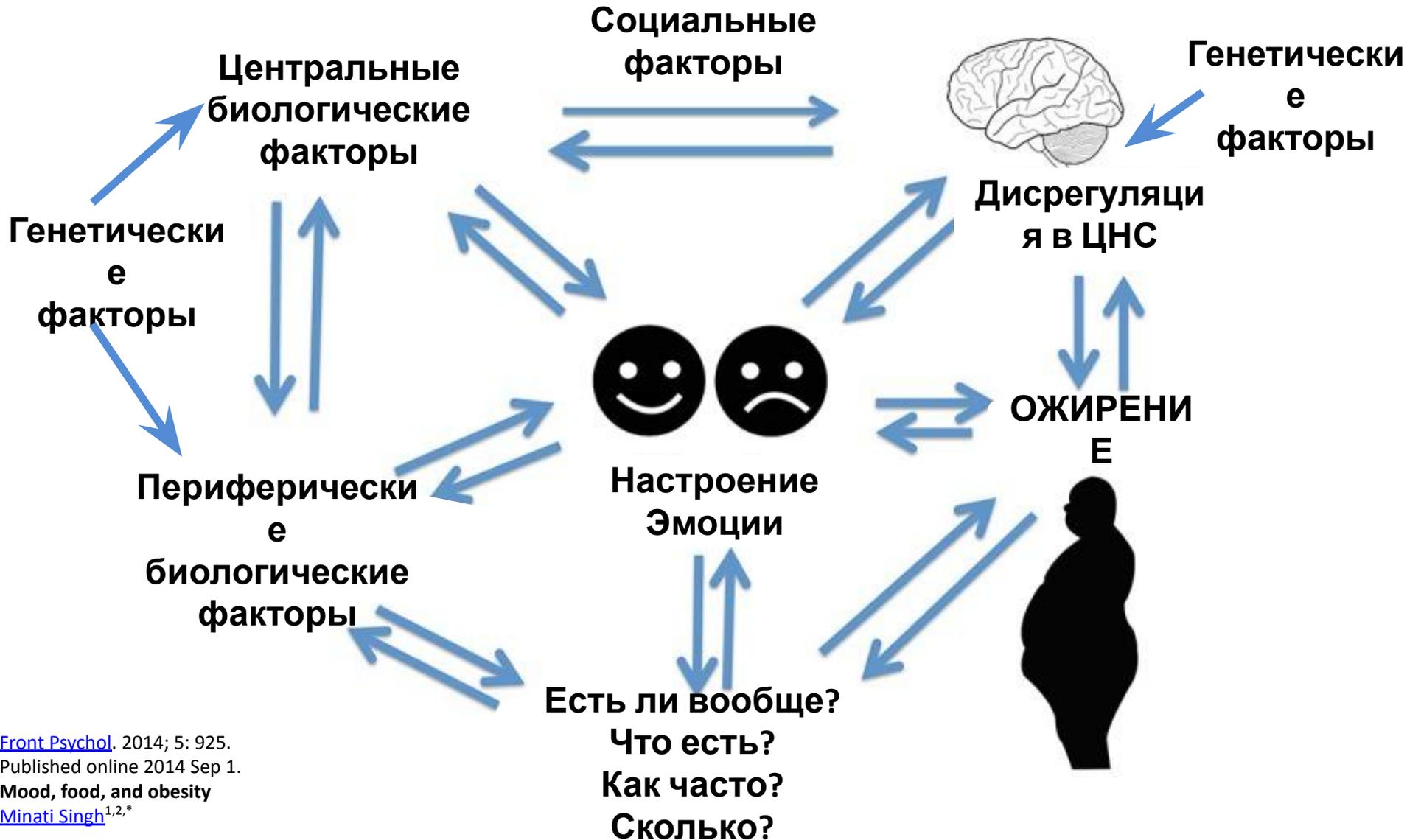
□ Поджелудочная железа

- Инсулин - проникает через гемато-энцефалический барьер и взаимодействует со специфическими рецепторами аркуатных ядер гипоталамуса - уменьшает потребление пищи
- Амилин - синергист инсулина, нейромедиатор - анорексигенный эффект - ингибирует нейропептид Y-нейроны и медиаторы системы вознаграждения
- Панкреатический полипептид - Y4 и Y5 рецепторы в гипоталамусе, ингибирует нейропептид Y

□ Желудок

- Грелин - продуцируется X/A подобными клетками в слизистой оболочке желудка, рецепторы гормона роста
- Активирует нейропептид Y-нейроны клетки в дугообразном ядре, дофаминергическую систему, связанную с потреблением питательных веществ
- Повышает объем принимаемой за раз пищи
- Отвечает за чувство удовольствия от приема пищи

Взаимодействие факторов риска ожирения



Консервативное лечение ожирения

- Диета
- Регулярные физические нагрузки
- Медикаменты



Диеты

- Наиболее часто используется гипокалорийная диета (800-1500 ккал/сут), сбалансированная по макронутриентам, витаминам и минералам
- Низкоуглеводная диета более эффективна, чем гипокалорийная или низкожировая
- После достижения желаемого результата калорийность рациона постепенно увеличивают до поддерживающего уровня
- Эффективность – снижение массы тела на 5%, причем через 4 года половина пациентов набирает
- Эффективность диеты повышается, если пациентам предоставляется право выбора из приемлемых продуктов

[J Gastroenterol Hepatol](#). 2013 Dec;28 Suppl 4:59-63. doi: 10.1111/jgh.12407.

Diet and exercise in management of obesity and overweight.

[Fock KM](#)¹, [Khoo J](#).

Эффективность регулярных физических нагрузок при ожирении

- Регулярная физическая активность улучшает настроение и помогает соблюдать диетический режим
- Только увеличение физической активности (в среднем на 20-40 мин в день) не позволяет значительно снизить вес (0,1 кг в неделю)
- Помогает преодолеть эффект «плато» и ускорить обмен веществ
- Необходима комбинация с диетой, чтобы достичь снижения веса на 5–10%
- Физическая активность значима для долгосрочного поддержания результата (90% успешно похудевших и сохраняющих результат пациентов регулярно занимаются физической активностью)

История лекарственной терапии

Амфетамины

- Усиливают высвобождение норадреналина, дофамина и серотонина в гипоталамусе, в результате чего ослабевает тяга к пище
- Потеря веса в среднем 7 кг за 12-14 недель лечения
- С 1945 до 1996 гг., US Food and Drug Administration (FDA) одобрила несколько препаратов амфетамина (дезоксифедрин, фенфлюрамин, хлорфентермин), однако затем в связи с выраженными побочными эффектами (зависимость, пороки митрального клапана, легочная гипертензия) были запрещены к использованию
- С целью снижения побочных эффектов амфетаминов были разработаны специфичные агонисты дофаминовых и серотониновых рецепторов (фенметразин, бидиэтилпропион, фендиметразин, фентермин, сибутрамин – ингибитор обратного захвата дофамина и серотонина)
- Эффективность лечения сибутрамином – потеря 4.2 кг за 12 месяцев
- В виду значительного увеличения сердечно-сосудистого риска **большая часть препаратов запрещена**

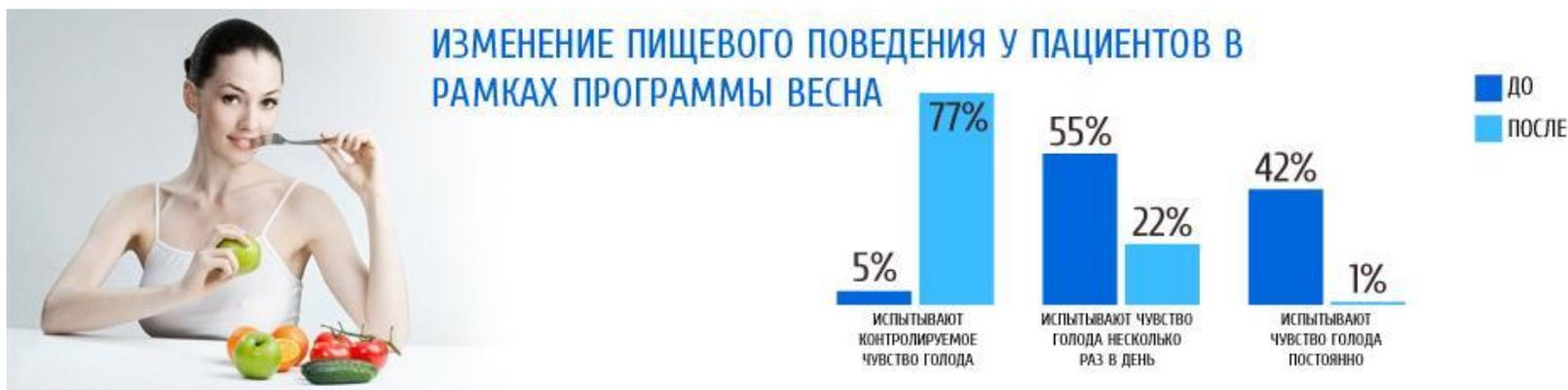
Современные тенденции в лекарственной терапии

- Высокоселективный MC4R агонист, RM-493 (макаки с алиментарным ожирением - 10% массы тела за счет жировой массы за 8 недель, продолжали его терять спустя 2 недели после лечения. Начата фаза II клинических испытаний
- Продолжаются исследования антагонистов рецепторов нейрпептида Y Y5 подтипа. При приеме - велнеперит показал 5% потерю веса по сравнению с плацебо
- Антагонисты грелина и ингибиторы O-ацилтрансферазы проходят доклинические испытания
- Комбинация лептина и амилина обеспечивает большее снижение веса. Амилин восстанавливает чувствительность к лептину в ЦНС.

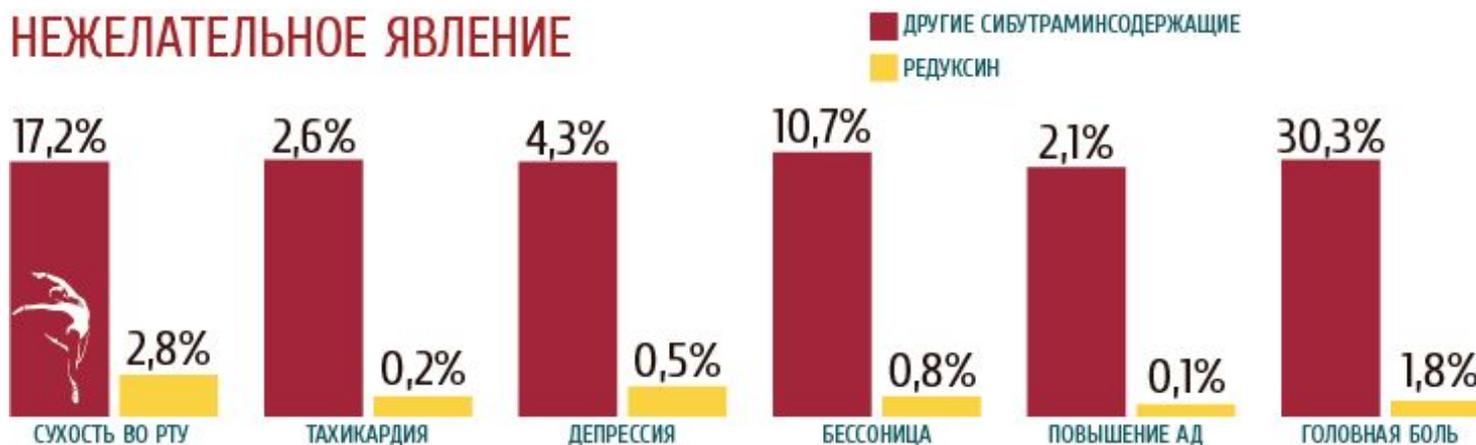
Сибутрамин

- Редуксин® (сIBUTРАМИН + МКЦ - **Целлюлоза микрокристаллическая**) для снижения массы тела и сохранения достигнутого уменьшения веса при 6-месячном курсе медикаментозной терапии больных с алиментарным ожирением в рутинной клинической практике (программа «Весна»),
- Включено 34 719 пациентов
- До начала лечения преобладала группа с ИМТ 30–34,9 кг/м² (47,0%), после шести месяцев терапии препаратом Редуксин® наиболее многочисленной стала группа с ИМТ 25–29,9 кг/м² (48%)
- 11,6% наблюдаемых пациентов позволила достичь своего идеального веса
- После шестимесячной терапии уменьшение окружности талии составило 10,4%, уменьшение массы тела – 14,3%, что в абсолютных цифрах составило 10,87 см и 13,7 кг соответственно (снижение количества висцерального жира)

Эффективность применения Сибутрамина в России (программа «Весна» 2013)

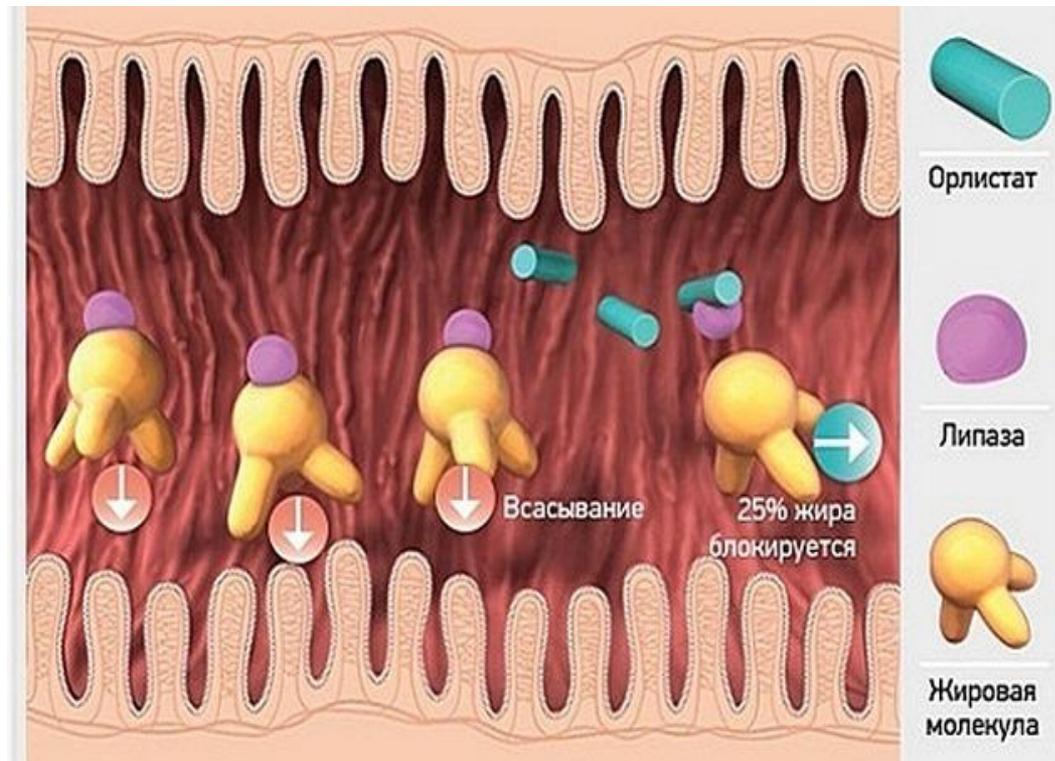


НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ



Орлистат

- Мощный специфический длительно действующий ингибитор панкреатической и желудочной липаз
- Одобрен FDA (United States Food and Drug Administration) как лекарство для длительного снижения массы тела



Эффективность применения Орлистата

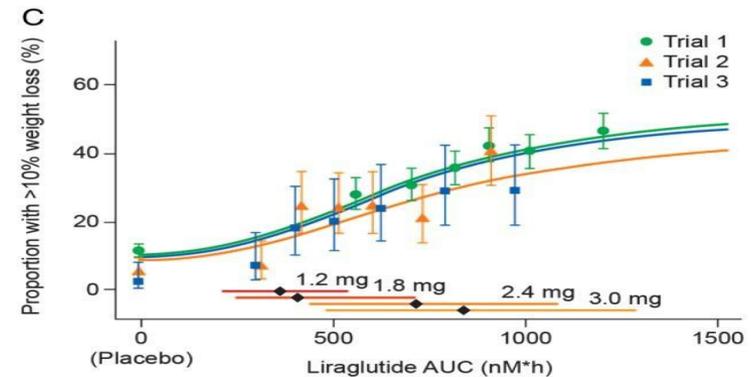
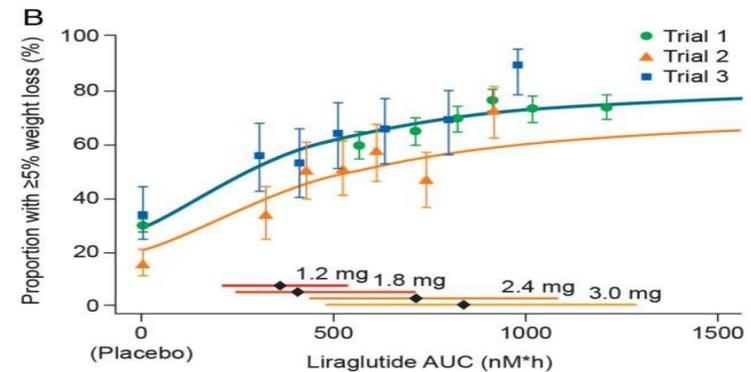
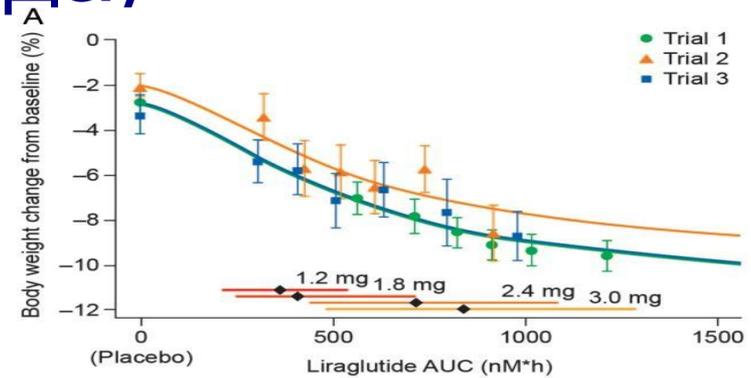
- После 1 года терапии масса тела уменьшилась на 5% и более, составила в группе орлистата 35,5–54,8%
- Побочные эффекты: маслянистый стул
- Уровень ОХ снизился на 0,32 ммоль/л
- Уровень ХС ЛПНП снизился на 0,25 ммоль/л

Лираглутид

- Агонист рецепторов ГПП-1
Успешно используется для лечения сахарного диабета второго типа в дозе 0,6 - 1,8 мг
Установлен дополнительный эффект в виде потери массы тела
- Разработана форма Лираглутид 3 мг (Сакседна), которая была одобрена FDA в 2014 году в качестве дополнения к диете и физической активности
Высокая стоимость (\$1000/месяц) и только в виде подкожных инъекций

Эффективность Лираглутида (Саксенда)

- 27,1% пациентов с ожирением потеряли 5% массы тела и 33,1% - 10,6%
- За 56 недель терапии - потеря 5,9-8,0% исходной массы тела у 76% пациентов
- Наиболее частые (<1/10) побочные эффекты - жалобы со стороны ЖКТ



Спасибо
за
внимание!