

Гиперфагия и ожирение

Ялочкина Т.О.*, Пигарова Е.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. С давних времен человечество сталкивается с проблемой ожирения, вызванного несоответствием между поступающей в организм и используемой энергией. В последние десятилетия, как среди женщин, так и среди мужчин наблюдается эпидемия ожирения, возникновение которой можно объяснить повышенным употреблением высококалорийных и богатых жиром продуктов. Существует несколько причин повышенного употребления калорийных продуктов, которые рассматриваются в данной лекции. В статье также освещаются механизмы, лежащие в основе гиперфагических расстройств, и заболевания, основным проявлением которых является неутолимое чувство голода. *Ключевые слова:* ожирение, гиперфагия, синдром Прадера-Вилли, гипоталамический синдром, дофамин, грелин, лептин, аппетит.

Hyperphagia and obesity

Yalochkina T.O.*, Pigarova E.A.

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russian Federation 117036

Resume. Since ancient times, mankind is faced with the problem of obesity, caused by mismatch between energy intake and energy use. In recent decades, both women and men are involved in obesity epidemic, the occurrence of which can be attributed to the increased consumption of energy – and fat-rich foods. There are several reasons for the increased consumption of high-calorie foods that are discussed in this paper. The article also highlights the mechanisms underlying hyperphagic disorders and diseases, the main manifestation of which is the insatiable hunger. *Keywords:* obesity, hyperphagia, Prader-Willi syndrome, hypothalamic syndrome, dopamine, ghrelin, leptin, appetite.

*Автор для переписки/Correspondence author – tatiana540@mail.ru

С давних времен человечество сталкивается с проблемой ожирения, вызванного несоответствием между поступающей в организм и используемой энергией. В последние десятилетия как среди женщин, так и среди мужчин наблюдается эпидемия ожирения, возникновение которой можно объяснить повышенным употреблением высококалорийных и богатых жиром продуктов, особенно подростками в позднем пубертатном периоде.

Существует несколько причин повышенного употребления калорийных продуктов. Первой служит переизбыток в выходные и праздничные дни, причем разница между суточной калорийностью продуктов в обычный и выходной день составляет в среднем 500 ккал.

Еще одной причиной служит привычка питаться в отсутствие чувства голода, к примеру, съесть аппетитный десерт после сытного обеда, при этом известно, что такое пищевое поведение более характерно для людей с ожирением, чем с нормальной массой тела.

К повышенному употреблению калорийных продуктов приводит также компульсивное переедание. Это расстройство характеризуется внезапными неконтролируемыми эпизодами обильного потребления пищи, не имеющими отношения к физиологическому насыщению. Возникновение компульсивного переедания связывают с депрессией, подавленностью, пониженной самооценкой, формирующимися в результате дисгармоничных семейных отношений. Воспитание в данных семьях концентрируется на удовлетворении физиологических потребностей ребенка (одеть, накормить). Процесс

приема пищи становится заменой других проявлений любви и заботы. В результате у ребенка закрепляется стереотип: «Мне плохо, нужно есть!» При этом процесс приема пищи продолжается до двух часов, количество употребляемых продуктов значительно выше, чем характерное для большинства людей в сходных обстоятельствах, периодически у пациента возникает ощущение потери контроля над питанием (то есть невозможность остановиться). Прием пищи обычно происходит в одиночестве из-за чувства стыда перед окружающими, сопровождается неприятным ощущением переполненности желудка, после приступа характерна депрессия.

Последней причиной повышенного употребления калорийной пищи служит гиперфагия. Это состояние характерно для различных групп пациентов. Гиперфагия встречается при синдромах, приводящих к ожирению и когнитивным расстройствам, например, Прадера-Вилли, Альстрема и некоторых других генетических аномалиях. Также ее наблюдают у пациентов с нарушением обмена лептина, например, при нелеченом сахарном диабете 1 типа, липодистрофии и других заболеваниях, у пациентов с гиперинсулинизмом.

Гиперфагия характеризуется несколькими симптомами. Первым ее признаком служит переедание, вызванное чувством голода. Чувство голода – субъективный параметр, и оценить его можно только опосредованно при разговоре с пациентом. При расспросе необходимо уточнять, как долго продолжается ощущение сытости. Для пациентов с гиперфагией характерны более длительный, чем у людей из группы контроля, период насыщения,

также они быстрее начинают испытывать чувство голода. Вторым характерным признаком служит фиксация на еде, поведенческие реакции, направленные на ее поиск — питание ночью, кража пищи. С гиперфагией ассоциированы психологические симптомы — дистресс и функциональные психические расстройства.

Причины возникшей в последние десятилетия эпидемии ожирения до конца не изучены, однако необходимо признать, что на массу тела в первую очередь влияет состав употребляемых в пищу продуктов. Для понимания механизмов ожирения были проведены эксперименты на животных. В одно из таких исследований включили две группы крыс, первая группа получала питание с низким содержанием жира (около 6%), вторая — с высоким его содержанием (около 40%). Наблюдение продолжали 6 недель, при этом прибавка массы тела у животных во второй группе была значительно выше, чем в первой. Подобная тенденция наблюдается и у людей — диета с высоким содержанием жира приводит к развитию ожирения. Важную роль при этом играет гормон лептин, секретируемый адипоцитами и оказывающий влияние на возникновение чувства сытости. В экспериментах на животных было показано, что введение лептина не оказывало влияния на массу тела при употреблении богатых жирами продуктов. Таким образом, высокое содержание жира в продуктах питания может снижать чувствительность клеток мозга к действию лептина.

Как уже было сказано, распространенность ожирения обусловлена несколькими факторами. Это увеличение размеров порций, доступность продуктов питания и различные генетические нарушения. Важную роль в формировании ожирения играют пищевые привычки, в частности питание для удовольствия, без наличия чувства голода. При этом в большинстве случаев для такого питания используют высококалорийные продукты, богатые жиром.

В последнее время еда становится более важным, чем ранее, фактором социальной жизни, а кроме того, люди чаще употребляют пищу не по причине голода, а в связи со скукой или подавленным настроением. При этом возникает закономерный вопрос — могут ли аппетитные продукты вызывать у людей зависимость, подобную наркотической? Для ответа на него следует обратиться к нейрохимическим процессам в мозге, происходящим при употреблении пищи. Основную роль в этих процессах играют мезолимбическая система и дофамин. Последний выделяется в ответ на употребление новой пищи с незнакомым вкусом. Если после такого питания человеку становится плохо, он больше никогда не будет пробовать опасный продукт. Если новый продукт оказывается безопасным для здоровья, организм постепенно, с каждым последующим приемом этой пищи, привыкает к новому вкусу, и высвобождение дофамина со временем снижается. При этом следует отметить, что наркотические вещества и алкоголь также приводят к секреции дофамина, однако при их многократном употреблении снижается выделение дофамина не происходит.

Различные аспекты зависимости от питания изучали на животных моделях, формируя у них три фазы — переживание, синдром отмены и тягу к определенному виду пищи. В одном из исследований у крыс, не имевших постоянного доступа к сахару и передавших его при кормлении, со временем сформировалась толерантность к этому

продукту, подобная толерантности к алкоголю или наркотическим веществам. Это приводило к постепенному увеличению поедаемых порций. У крыс, имевших постоянный доступ к сахару, такого эффекта не наблюдали. При этом у животных, получавших сахар не в постоянном режиме и передавших его, выделение дофамина со временем не снижалось, то есть сахар оказывал на секрецию дофамина влияние, подобное таковому у алкоголя и наркотических веществ.

В других экспериментах у животных, получавших в непостоянном режиме пищу с высоким содержанием сахара или жира, либо дешевые полуфабрикаты, происходила даун-регуляция D2-дофаминовых рецепторов. Известно, что указанные рецепторы принимают участие в процессе формирования наркотической зависимости, что роднит ее с зависимостью от продуктов питания.

У крыс со сформировавшейся зависимостью от сахара удавалось достичь синдрома отмены. Его достигали двумя путями — просто лишая животных сахара либо вводя антагонист опиоидных рецепторов. Указанный препарат обычно приводит к развитию синдрома отмены у людей и животных с наркотической зависимостью, но также, как оказалось, способен оказывать аналогичное воздействие на крыс, передавших сахар. Также обнаружилось, что лишение животных сахара приводило к снижению синтеза дофамина и повышению синтеза ацетилхолина — подобные изменения характерны для животных с синдромом отмены алкоголя, никотина или различных наркотических веществ. После синдрома отмены, обусловленного отсутствием доступа к сахару, крысам возвращали возможность питаться сладкими продуктами, что вызывало у животных повышенную тягу к этой еде.

Немаловажную роль в формировании зависимости от еды играет ее разнообразие, характерное для ассортимента продуктов в кафетерии. Если давать животным возможность выбирать продукты питания, увеличивается суточная калорийность, а также становится выше выработка дофамина. При этом возникала интересная закономерность — когда крыс, ранее питавшихся разнообразной пищей «из кафетерия», переводили на обычный корм, они ели его для насыщения, однако дофамин в ответ на прием пищи у них не выделялся. Позже этих животных переводили назад на рацион «кафетерия», и у них восстанавливалась секреция дофамина в ответ на прием пищи.

Вопросы зависимости от питания гораздо сложнее, чем на животных изучать в исследованиях с участием людей, в частности, из-за узкого спектра препаратов, влияние которых можно оценить в эксперименте, а, кроме того, невозможности измерить уровень секреции дофамина в мозге. До настоящего времени единственным способом оценить приверженность человека к калорийной и сладкой «еде из кафетерия» остается опрос. Впрочем, и в экспериментах на животных предстоит решить еще много вопросов, касающихся приверженности к пище.

Уникальную возможность изучить особенности развития гиперфагии и ожирения у людей представляют наблюдения за пациентами с синдромом Прадера-Вилли. Это редкая генетическая аномалия, с распространенностью 1:15 000 живорожденных младенцев, развивается вследствие инактивации генов области q1 1-13 хромосомы 15, полученной от отца. Большинство случаев болезни являются спорадическими, то есть обусловлены вновь возникшей мутацией в указанной хромосоме. Синдром впервые

был описан в 1956 году и служит одной из наиболее часто диагностируемых генетических причин ожирения.

В питании пациентов с синдромом Прадера-Вилли различают две фазы. Первую фазу наблюдают у новорожденных, она характеризуется гипотонией и резко сниженным аппетитом. Такие дети по жизненным показаниям нуждаются в принудительном кормлении через зонд. В 1–6 лет (чаще всего в период 2–4 года) начинается вторая фаза — гиперфагия, приводящая к ожирению. К 8 годам у ребенка окончательно формируются характерные симптомы болезни — повышенный аппетит, постоянные мысли о еде, воровство пищи. Только при тщательном контроле за питанием таких детей, заключающемся в соблюдении строгой диеты и хранении пищевых продуктов в закрытых помещениях (чего легче достигнуть в условиях специализированных интернатов с опытным персоналом), их аппетит постепенно снижается, и суточная калорийность рациона к периоду взросления может составлять около 1200–1400 ккал.

Чтобы попытаться объяснить причины повышенного аппетита у больных с синдромом Прадера-Вилли, было проведено исследование уровня грелина у пациентов и их здоровых сибсов. Как известно, гормон грелин способен оказывать влияние на пищевое поведение, так как рецепторы к нему расположены в зонах гипоталамуса, отвечающих за формирование аппетита, и стимуляция этих рецепторов усиливает чувство голода.

Первоначально значительной разницы уровней грелина у больных и здоровых исследуемых обнаружено не было, но в возрасте 12 лет произошло резкое изменение показателей, и разница становилась со временем все более заметной, достигая наибольших значений в возрасте 20–30 лет. Стоит отметить, что грелин не только обладает способностью повышать аппетит, но и активирует гены, кодирующие процесс образования жировой ткани, приводя к развитию ожирения.

Таким образом, пациенты с синдромом Прадера-Вилли служат идеальной моделью для изучения ожирения в целом. Особенностью этого заболевания служит тот факт, что наличие синдрома можно определить на 2 неделе жизни, то есть задолго до формирования гиперфагии и, таким образом, предотвратить возникновение избытка массы тела строгой диетой и специальными упражнениями, призванными отвлечь внимание ребенка от мыслей о еде.

Однако возникает вопрос, достаточно ли для лечения гиперфагии изменения образа жизни и диеты, или же следует также применять лекарственные препараты?

Существует целая группа аномалий, способных приводить к развитию гиперфагии и ожирения, например, поражение зон гипоталамуса, различные гормональные нарушения и генетические поражения. Примером такой «органической» формы ожирения служит гипоталамическое ожирение — состояние, вызванное поражением гипоталамуса вследствие травм или опухолевых процессов, например, краниофарингиомы. Особенностью гипоталамического ожирения служит его невосприимчивость к терапии только диетой и физическими нагрузками.

Животные модели гипоталамического ожирения известны уже в течение 50 лет. Экспериментальное поражение вентромедиального гипоталамуса приводило у крыс к бесконтрольному потреблению пищи и прибавке массы тела. Даже при ограничении в питании крысы продолжали прибавлять в весе в связи с особенностями обмена веществ — их организм накапливал питательные веще-

ства вместо их использования. В экспериментах было также показано, что крысы с нарушениями в гипоталамусе вырабатывают больше инсулина, чем здоровые животные. Однако при перерезании блуждающего нерва гиперинсулинемия и гиперфагия не развивались, таким образом, не было и прибавки массы тела. На основании полученных данных было высказано предположение о том, что вентромедиальный гипоталамус контролирует обмен веществ, вызывая повышенный синтез инсулина с помощью блуждающего нерва. Эти данные позволяют выделить новую мишень для воздействия лекарственных препаратов — подавление продукции инсулина поджелудочной железой более безопасно, чем супрессия функции блуждающего нерва.

Гипоталамическое ожирение также снижает симпатическую регуляцию, что, в свою очередь, повышает количество поглощаемой пищи и ведет к развитию гиперфагии. Таким образом, гиперфагия при гипоталамическом ожирении возникает вследствие повышения аппетита под воздействием гиперинсулинемии и снижения симпатической регуляции. Оба этих звена патогенеза требуют медикаментозного лечения, однако необходимые препараты обладают множеством побочных эффектов. Для улучшения симпатической регуляции пытались использовать декстроамфетамин, трийодтиронин, кофеин, эфедрин, все эти препараты были в некоторой степени эффективны, однако эффективность была недостаточной. Для снижения секреции инсулина использовали октреотид — у некоторых пациентов этот препарат эффективно уменьшал уровень инсулина и приводил к снижению массы тела. Кроме того, согласно опросникам пациентов с гипоталамическим ожирением, участвовавших в исследовании октреотида, у них улучшилось качество жизни.

Обнаружение мишеней воздействия различных лекарственных препаратов может помочь в их разработке и последующем воздействии на гиперфагию. Наиболее простым примером такого подхода служит терапия врожденной недостаточности лептина, способной привести к развитию выраженного ожирения. Самым эффективным способом лечения гиперфагии и ожирения при указанной патологии служит введение нормального лептина. Однако в большинстве случаев следует говорить о целом комплексе причин, приводящих к гиперфагии и, соответственно, множестве мишеней воздействия лекарственных препаратов. Такие препараты, предназначенные для лечения ожирения, активно разрабатываются, однако их применение часто бывает ограничено из-за различных нежелательных явлений. Так, недавно было приостановлено действие лицензии на препарат римонабант (зарегистрированный в Российской Федерации под названием «Зимулти»), являющийся обратным агонистом каннабиноидного рецептора СВ1. Препарат способен снижать аппетит благодаря указанным свойствам, однако был изъят с рынка в связи с возникавшими у пациентов тяжелыми психоневрологическими реакциями — депрессией и суицидальными мыслями. Также осуществляются попытки лечения ожирения препаратами гастроинтестинальных гормонов, воздействующими сразу на различные звенья патогенеза гиперфагии и ожирения.

Таким образом, проблема гиперфагии и ожирения до настоящего времени не является решенной и требует тщательного изучения, как в экспериментах на животных моделях, так и в исследованиях с участием людей.

Литература

1. Bereket A, Kiess W, Lustig RH, Muller HL, Goldstone AP, Weiss R, Yavuz Y, Hochberg Z. Hypothalamic obesity in children. *Obes Rev.* 2012 Sep;13(9):780–98.
2. Berthoud HR, Lenard NR, Shin AC. Food reward, hyperphagia, and obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011 Jun;300(6):R1266–77.
3. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012 Jan;14(1):10–26.
4. Elena G, Bruna C, Benedetta M, Stefania DC, Giuseppe C. Prader-Willi syndrome: clinical aspects. *J Obes.* 2012;2012:473941. doi: 10.1155/2012/473941.
5. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M. Speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4183–97.
6. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics.* 2001 Nov;108(5):E92.
7. Wolkoff LE, Tanofsky-Kraff M, Shomaker LB, Kozlosky M, Columbo KM, Elliott CA, Ranzenhofer LM, Osborn RL, Yanovski SZ, Yanovski JA. Self-reported vs. actual energy intake in youth with and without loss of control eating. *Eat Behav.* 2011 Jan;12(1):15–20.

Ялочкина Т.О. ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
E-mail: tatiana540@mail.ru

Пигарова Е.А. ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
E-mail: kpigarova@gmail.com
