

## Патогенетический подход к лечению ожирения и сахарного диабета 2 типа

Т.И. Романцова

Кафедра эндокринологии ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова  
(зав. кафедрой – академик РАН и РАМН, проф. И.И. Дедов), Москва

**О**жирение является ведущим модифицируемым патогенетическим фактором сахарного диабета 2 типа (СД 2). Рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа тесно коррелирует с темпами заболеваемости ожирением. Практически 90% пациентов, страдающих диабетом, имеют избыток массы тела либо ожирение.

В настоящее время свыше 1,1 миллиардов взрослого населения планеты имеет избыточную массу тела, среди них 312 миллионов страдает ожирением. Кроме того, избыточная масса тела либо ожирение диагностируется у 155 миллионов детей. За последние 20 лет распространенность ожирения утроилась в развивающихся странах Юго-Восточной Азии, Ближнего Востока, островных государствах Тихого океана, Индии и Китае. По прогнозу, количество пациентов с сахарным диабетом в этих странах возрастет с 84 миллионов по данным на 2000 г. до 228 миллионов к 2030 году [18, 53].

Согласно результатам исследования Nurses' Health Study, относительный риск развития СД 2 у женщин, имевших ожирение в возрасте 18 лет и полнивших в последующем вплоть до индекса массы тела (ИМТ) 35 кг/м<sup>2</sup> и выше к 30–55 годам, составил 93,2 [12]. Схожие данные были получены при изучении индейцев племени Пима с отягощенным семейным анамнезом по сахарному диабету: относительный риск развития СД 2 при наличии морбидного ожирения составил 90,3 [29].

В среднем, на каждую единицу ИМТ, превышающую 22 кг/м<sup>2</sup>, риск диабета возрастает на 25% [12].

Многочисленные исследования, выполненные в последние годы, свидетельствуют, что висцеральное ожирение, определяемое по показателям окружности талии (ОТ), представляет собой гораздо более отчетливый предиктор развития диабета и сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с ИМТ. В частности, в исследовании IDEA (International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity) приняли участие 168 000 человек в возрасте от 18 до 80 лет, посетивших амбулаторно врачей общей практики в течение 2 заранее определенных дней. Набор пациентов осуществлялся в 63 странах мира, которые для подведения итогов были сгруппированы в 11 регионов; в составе когорты из 10 стран Восточной Европы присутствовали и пациенты из Российской Федерации. Регистрировалось

наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, перенесенный инсульт, реваскуляризация в анамнезе), сахарного диабета (1 и 2 типы), определялись основные антропометрические показатели.

В среднем у 24% мужчин и 27% женщин диагностировано ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), еще у 40% мужчин и 30% женщин – избыточная масса тела (ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>). Наличие висцерального ожирения по критериям NCEP ATP III (ОТ  $> 102/88$  см для мужчин/женщин) зарегистрировано у 29% мужчин и 48% женщин; по критериям IDF (ОТ  $\geq 94/80$  см для мужчин/женщин) – у 56% мужчин и 71% женщин. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин составила, соответственно 16% и 13%, сахарного диабета – 13% и 11%. Установлено отчетливое негативное влияние увеличения как ИМТ, так и окружности талии на распространенность ССЗ и сахарного диабета, при этом наличие висцерального ожирения было более тесно связано с указанной патологией. Взаимосвязь между ОТ, сердечно – сосудистыми заболеваниями и, особенно, сахарным диабетом прослеживалась даже при нормальных значениях ИМТ (табл. 1) [7].

Согласно исследованию M. Olinto и соавт. (2003) с участием 1095 женщин в возрасте от 20 до 69 лет, на каждый 1 см окружности талии риск сахарного диабета увеличивается на 6%.

Необходимо отметить, что по данным проведенного в 2007 г. мета-анализа, в который были включены результаты таких крупных работ, как San Antonio Heart Study, Nurses' Health Study, Insulin Resistance Atherosclerosis Study и др. (суммарно 32 исследования), существенной разницы по риску развития СД между показателями окружности талии и ИМТ не выявлено. Так, относительный риск диабета составил 1,87; 1,87 и 1,88 на каждую единицу стандартного отклонения для ОТ, ИМТ и отношения окружность талии/окружность бедер соответственно. По мнению авторов, несмотря на отчетливые клинические отличия между висцеральным жиром и другими жировыми депо, показатель ОТ не может четко дифференцировать объемы абдоминального подкожного жира, общего абдоминального жира и общего депо жировой ткани в организме, кроме того, окружность талии, как правило, взаимосвязана с ИМТ. В то же время ИМТ уже давно зарекомендовал себя как

Таблица 1

Риск развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от изменения окружности талии на 1 стандартное отклонение

ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ )	Мужчины			Женщины		
	1 σ ОТ (см)	ОШ для ССЗ	ОШ для СД	1 σ ОТ (см)	ОШ для ССЗ	ОШ для СД
< 25	9,3	1,10* (1,05–1,15)	1,27* (1,21–1,33)	9,3	1,15* (1,11–1,19)	1,43* (1,37–1,48)
25–30	8,5	1,19* (1,15–1,23)	1,23* (1,18–1,27)	9,2	1,12* (1,08–1,16)	1,32* (1,27–1,37)
> 30	11,4	1,23* (1,18–1,28)	1,34* (1,29–1,39)	11,9	1,24* (1,20–1,29)	1,43* (1,38–1,47)
В целом	14,0	1,36* (1,33–1,39)	1,59* (1,56–1,63)	14,9	1,40* (1,37–1,43)	1,83* (1,79–1,87)

Примечания: \*  $p < 0,0001$ ; ОШ – отношение шансов (доверительный интервал 95%), 1 σ – 1 стандартное отклонение

надежный индикатор жировых отложений в области рук, бедер и талии по результатам компьютерной томографии [51].

Нормализация массы тела играет важнейшую роль в профилактике сахарного диабета, а у лиц с уже развившимся заболеванием способствует улучшению показателей углеводного и липидного обмена. В исследованиях Diabetes Prevention Program и Finnish Diabetes Prevention Study определено, что даже умеренное снижение массы тела (на 5–7% от исходных значений) вследствие диетотерапии и изменения образа жизни сопровождается уменьшением риска развития СД 2 на 58% [16, 19, 31, 49].

Уровень гликированного гемоглобина ( $\text{HbA}_{1c}$ ) у больных диабетом снижается пропорционально степени похудения. По математическим расчетам, выполненным J.B. Redmon и соавт. (2003), разница между исходными и конечными показателями в течение года может быть определена по формуле  $\Delta \text{ HbA}_{1c} = 0,11 \times [\text{разница по показателям массы тела в кг}] + 0,18$ . Например, снижение массы тела на 5 кг у больного СД 2 в течение года приводит к снижению  $\text{HbA}_{1c}$  на 0,4% ( $-0,4\% = 0,11 \times [-5 \text{ кг}] + 0,18$ ).

По данным K. Fujioka и соавт. (2000), на каждые 4–5 кг потери веса показатели глюкозы плазмы натощак уменьшаются на 1,1 ммоль/л, а уровень  $\text{HbA}_{1c}$  – на 0,5%.

Как показал мета-анализ результатов 18 исследований с участием 342 больных диабетом, снижение массы тела на 9,6% вследствие назначения гипокалорийной диеты в течение 12 недель сопровождалось уменьшением общего холестерина в сыворотке крови на 9,2%, триглицеридов – на 26,7%, sistолического артериального давления – на 8,1% и диастолического АД – на 8,6% [6]. Таким образом, нормализация массы тела приводит к отчетливому снижению факторов риска сердечно – сосудистых заболеваний, которые остаются ведущей причиной смерти на фоне СД 2. Снижение массы тела на 10% у больных диабетом ассоциировано со снижением всех случаев смерти на 20% и снижением связанных непосредственно с диабетом случаев смерти на 30% [30]. Уменьшение массы тела на каждый килограмм увеличивает ожидаемую продолжительность жизни больного с диабетом на фоне ожирения в среднем на 3–4 месяца [30].

Несмотря на очевидные преимущества, нормализация массы тела у больных СД 2 – гораздо более сложная задача, чем в отсутствии диабета. Возможными причинами являются следующие особенности:

- больные с СД 2 типа, имеют достаточно зрелый возраст и соответственно, целый ряд сопутствующих заболеваний, лечение которых у смежных специалистов может отодвигать на задний план цели терапии сахарного диабета 2 типа;

- основной направленностью врачебных рекомендаций по питанию и физическим нагрузкам при СД 2 является воздействие на углеводный обмен, при этом конкретизация мер, направленных на снижение массы тела, не всегда уделяется достаточное внимание;

- многие сахароснижающие средства (инсулинотерапия, препараты сульфонилмочевины) препятствуют устранению ожирения;

- в анамнезе у больных СД 2 нередко имеются указания на неоднократные самостоятельные попытки снижения веса, не увенчавшиеся успехом, что с учетом «возрастного опыта» больных приводит к быстрому разочарованию и снижению комплаенса.

### Центральные механизмы регуляции массы тела

Общепринятым объяснением взаимосвязи между ожирением и сахарным диабетом является индуцированное ожирением снижение чувствительности к инсулину в мышцах, печени и жировой ткани. По мере увеличения содержания жира в организме потребность в инсулине возрастает, прогрессирующее истощение секреторной функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы приводит к манифестиации СД 2 типа. Несмотря на бесспорность концепции о важнейшей роли адипоцитов в развитии инсулинерезистентности, подобное представление о патогенезе СД 2 типа на фоне ожирения является неполным. В последние годы накоплено множество фактов, свидетельствующих о том, что центральная нервная система (ЦНС) играет ключевую роль в гомеостазе глюкозы, причем центральные механизмы регуляции углеводного обмена тесно взаимодействуют с отделами мозга, регулирующими прием пищи и массу тела.

Свыше 150 лет назад выдающийся физиолог Клод Бернард в процессе экспериментов на мозге кроликов обнаружил, что пункция дна четвертого желудочка приводит к развитию сахарного диабета («picure diabetique») [9]. К сожалению, после открытия инсулина в 1923 г. результаты исследований К. Бернарда в течение длительного времени оставались в тени, интерес к ним возобновился в последние 2 десятилетия в свете новых данных о центральных механизмах регуляции энергообмена.

Согласно современным представлениям, головной мозг получает сигналы от множества периферических

медиаторов энергообмена, важнейшими из которых являются сигналы ожирения.

Молекулы, рассматриваемые в качестве кандидатов в сигналы ожирения, должны соответствовать ряду критериев: 1) концентрация данных молекул в кровяном русле пропорциональна количеству жировых отложений в организме; 2) взаимодействие сигналов ожирения с соответствующими структурами головного мозга приводит к отрицательному энергетическому балансу; 3) дефицит сигналов от данных молекул в ЦНС является триггером для увеличения приема пищи и массы тела.

В настоящее время единственными молекулами, соответствующими критериям сигналов ожирения, являются гормоны лептин и инсулин. Несмотря на то, что в периферических тканях инсулин оказывает мощное анаболическое действие, взаимодействие обоих гормонов с клетками центральной нервной системы приводит к отрицательному энергобалансу [44, 46].

Информация, полученная в ЦНС от лептина и инсулина, в дальнейшем интегрируется с сигналами целого ряда других гормонов и нутриентов, таких, например, как холецистокинин, глюкагоноподобный пептид-1, грелин, пептид YY, эндогенные каннабиноиды, свободные жирные кислоты (СЖК), глюкоза и др.. Ответной реакцией является изменение пищевого поведения, активности автономной нервной системы, содержания питательных веществ, что позволяет обеспечить стабильность как запасов энергии, так и метаболизма в целом [2, 4, 5].

В период изобилия (достаточные ресурсы энергодепо и доступность источников питания) мощные афферентные сигналы, поступающие в ЦНС, способствуют подавлению потребления энергии и продукции глюкозы в печени, увеличению энергозатрат и мобилизации запасов жира. В конечном итоге запасы энергии и концентрация циркулирующих в кровяном русле нутриентов уменьшаются.

Снижение активности афферентных сигналов предупреждает мозг о текущем либо предстоящем дефиците запасов энергии Закономерной реакцией ЦНС является поддержание положительного энергобаланса: увеличение приема пищи, повышение концентрации циркулирующих нутриентов (в частности, усиление продукции глюкозы печенью), снижение энергозатрат. По мере увеличения количества жировой ткани и уровня глюкозы возрастает концентрация лептина, инсулина и СЖК. Данные изменения являются катаболическими сенсорами для ЦНС; соответственно, особенности приема пищи и характер продукции глюкозы возвращаются к исходному уровню. Нарушение секреции афферентных гормональных сигналов, поступающих в ЦНС, чувствительности к данным сигналам; возможности интеграции гормональных сигналов с сигналами нутриентов может явиться причиной увеличения массы тела и инсулинорезистентности – факторов, взаимосвязывающих ожирение и СД 2 типа [45].

Дугообразные (аркуатные) ядра, которым принадлежит приоритетная роль в интеграции регулирующих аппетит сигналов, располагаются в области основания гипоталамуса, охватывая дно и нижние отделы стенок третьего желудочка. Привилегированность локализа-

ции дугообразных ядер определяется соседством с полу-проницаемыми капиллярами срединного возвышения, что создает идеальные условия для множества периферических гормональных сигналов преодолевать гемато-энцефалический барьер [33].

Дугообразные ядра содержат два дискретных пула нейронов. Один из них продуцирует нейропептид Y (НПY) и агутi-подобный белок (АПБ), другой пул клеток – проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ) [48]. Учитывая, что именно эти группы клеток в первую очередь получают и преобразовывают поступающую с периферии информацию о состоянии энергетического баланса, их относят к нейронам первого порядка.

Нейропептид Y, в состав которого входит 36 аминокислот, является одним из наиболее мощных орексигенных факторов. Центральное (внутрижелудочковое) введение НПY вызывает у грызунов резкое возрастание аппетита, постоянное введение в паравентрикулярные ядра приводит к хронической гиперфагии и прибавке в весе. Инъекции антисыворотки к НПY подавляют аппетит. Рецепторы НПY Y<sub>1</sub>-Y<sub>6</sub> принадлежат к группе связанных с G-белком рецепторов, имеющих 7 трансмембранных фрагментов. Орексигенный эффект осуществляется при комплексировании нейропептида Y с экспрессированными в гипоталамусе рецепторами Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>4</sub> и Y<sub>5</sub> [27].

Кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, помимо аркуатных ядер, экспрессирован также в латеральной гипоталамической области, паравентрикулярных ядрах, вентромедиальных ядрах и других, внегипоталамических отделах мозга. КАРТ-пептиды с фрагментом (1-102) и фрагментом (82-103) при внутрижелудочковом введении у крыс подавляют аппетит, а также устраняют гиперфагию, индуцированную нейропептидом Y. Внутрижелудочковые инъекции антисыворотки к КАРТ сопровождаются повышением аппетита. Специфические рецепторы для кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта до настоящего времени не установлены [8, 46].

Важнейшей нейрональной структурой, регулирующей энергообмен, является меланокортиновая система. Данная система включает: 1) меланокортиновые пептиды: α-, β-, γ-меланостимулирующие гормоны и адренокортикотропный гормон (АКТГ); 2) семейство из пяти связанных с G-белком рецепторов МК1р – МК5р, имеющих 7 трансмембранных фрагментов, 3) белок агутi и агутi-подобный белок.

Меланокортины представляют собой продукты посттрансляционных изменений прогормона проопиомеланокортина, получившего свое название также благодаря возможности образования из него опиоидного пептида β-эндорфина. Посттрансляционный процессинг проопиомеланокортина осуществляют ферменты расщепления – прогормональная конвертаза-1 и прогормональная конвертаза-2. У человека ген проопиомеланокортина экспрессируется в центральной нервной системе: дугообразных ядрах гипоталамуса, гипофизе и ядрах одиночного тракта ствола головного мозга. Кроме того, ген ПОМК экспрессируется в кожных кератиноцитах и меланоцитах; имеются сообщения о присут-

ствии мРНК проопиомеланокортина в тканях мочеполовой системы, желудочно-кишечном тракте, надпочечниках, селезенке, легких, щитовидной железе и иммунокомпетентных клетках [21].

$\alpha$ -Меланостимулирующий гормон является важнейшим гормоном насыщения. Снижение массы тела под влиянием  $\alpha$ -МСГ происходит не только вследствие подавления аппетита, но и благодаря увеличению энергозатрат путем воздействия на щитовидную железу, симпатическую нервную систему и бурую жировую ткань [48]. Помимо поддержания энергетического гомеостаза, меланокортины принимают участие в обеспечении самых разнообразных функций организма, в том числе регуляции энергетического гомеостаза, пигментации, стероидогенеза, секреции экзокринных желез, полового поведения, анальгезии, реакции воспаления, иммуномодуляции, температурного контроля, сердечно-сосудистой деятельности и нейромышечной регенерации. В связи с этим на основе взаимодействия с меланокортиновой системой в настоящее время разрабатывается большое количество новых препаратов для лечения ожирения, нервной анорексии и кахексии, рака кожи и других кожных заболеваний, эректильной дисфункции, провоспалительных заболеваний, уменьшения болевых реакций и поражения нервной системы.

К настоящему времени клонировано 5 типов рецепторов к меланокортинам (МК1р-МК5р).

МК1р является классическим рецептором  $\alpha$ -меланоцитостимулирующего гормона ( $\alpha$ -МСГ). МК1р экспрессируется преимущественно кожными меланоцитами и, соответственно, играет ключевую роль в детерминации пигментации кожи и волосяного покрова. Активация данного рецептора под влиянием  $\alpha$ -МСГ приводит к выработке в волосяном фолликуле темного фермента эумеланина. Экспрессия МК1р определена также в лейкоцитах, что предопределяет противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства меланокортинов.

МК2р является классическим рецептором к адренокортикотропному гормону. МК2р экспрессируется в сетчатой и пучковой зоне коры надпочечников, где он опосредует влияние АКТГ на стероидогенез.

МК3р локализуется во многих отделах центральной нервной системы и ряде периферических тканей, включая желудочно-кишечный тракт и плаценту. Рецепторы МК3 принимают важнейшее участие в регуляции энергобаланса.

МК4р экспрессируется преимущественно в центральной нервной системе. Как и МК3р, рецепторы МК4р предопределяют особенности энергобаланса, путем активации МК4р  $\alpha$ -меланоцитостимулирующий гормон осуществляет свой анорексигенный эффект. Кроме того отмечено, что МК4р принимает участие в регуляции полового поведения.

МК5р экспрессируется во многих периферических тканях, включая надпочечники, адипоциты, лейкоциты и ряде других органов. Единственной хорошо изученной на сегодняшний день функцией МК5р является регуляция секреции кожных сальных желез [3, 13, 14, 21].

Параакринные сигнальные белок агути и агути-подобный белок являются эндогенными антиагонистами меланокортинов. Термин «агути» (agouti) исторически вошел в исследовательскую практику из языка одного из племен индейцев Южной Америки, наблюдавших в дикой природе мышей с особой окраской шерсти, характеризующейся появлением желтой субапикальной каймы на черном или буром волосе. Как было определено в 1992 г., данные особенности окраски шерсти обусловлены деятельностью белка агути, который у грызунов вырабатывается исключительно в коже. В норме у животных активность гена агути ограничена определенным жизненным циклом волос: в период их роста белок агути регулирует продукцию пигментных гранул в волосяных фолликулах путем блокады рецепторов МК1, что приводит к переключению синтеза темного пигмента эумеланина на синтез желтого пигмента феомеланина. У мышей рецессивные мутации агути сопровождаются полным потемнением шерсти, доминантные мутации приводят к развитию желтого фенотипа. Наибольший интерес вызывают доминантные мутации, получившие название летально желтые ( $A^y$ ), при которых отмечается неконтролируемая экспрессия крупного транскрипта агути практически во всех органах и тканях, включая гипоталамические зоны. Гомозиготные особи с подобным видом мутаций не жизнеспособны, гибель происходит тотчас вскоре после имплантации. У гетерозиготных мышей в дополнение к желтой окраске волос развивается ожирение, инсулинорезистентность, увеличение соматического роста и предрасположенность к туморогенезу. Развитие ожирения обусловлено блокадой МК4р белком агути и, соответственно, резким

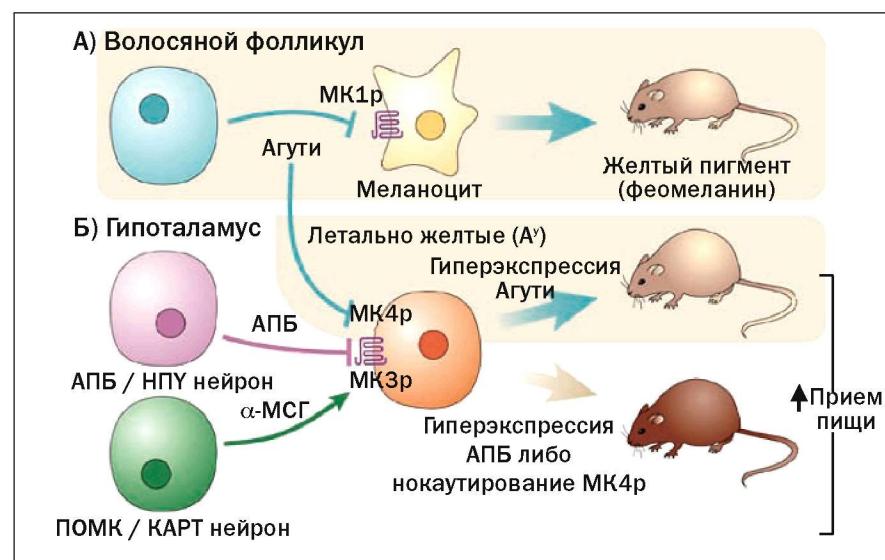


Рис. 1. А) Белок агути, вырабатываемый в волосяных фолликулах, блокирует рецепторы МК1, что стимулирует секрецию в меланоцитах желтого пигмента.

Б) у мышей с мутациями  $A^y$  ген белка агути экспрессирован повсеместно, что приводит к блокаде рецепторов МК4 в гипоталамусе. Агути-подобный белок, помимо рецепторов МК4, блокирует также рецепторы МК3 (по Barsh G.S., Schwartz M. W., 2002)

повышением аппетита вследствие потери анорексигенного влияния  $\alpha$ -меланоцитостимулирующего гормона [8, 55] (рис. 1).

В отличие от грызунов, человеческий гомолог белка агути, получивший название агути-сигнальный белок, экспрессируется не только в коже, но и в жировой ткани, сердце, почках, печени, яичниках, яичках. В настоящее время у человека роль агути-сигнального белка в регуляции пигментации вызывает сомнения, в целом его физиологическая значимость пока не уточнена [54].

Изучение природы летально желтых мутаций, обусловленных, как оказалось, чрезмерной экспрессией обычного гена в необычных для него тканях (в частности, в ЦНС), привело к открытию в 1997 году агути-подобного белка. АПБ экспрессируется преимущественно в дугообразных ядрах гипоталамуса совместно с нейронами, содержащими нейропептид Y. Гораздо меньшая экспрессия АПБ отмечена в субталамической зоне головного мозга, коре надпочечников, легких и почках.

Основной физиологической функцией агути-подобного белка как у животных, так и у человека является стимуляция аппетита, что осуществляется путем блокады МК3р и МК4р на уровне гипоталамуса [15].

Среди известных на сегодняшний день 11 моногенных форм ожирения у человека 4 формы связаны с нарушениями действия меланокортиновой системы, они включают мутации генов ПОМК, МК3р, МК4р и прогормональной конвертазы 1. До 4% всех случаев морбидного ожирения у человека обусловлено мутациями гена МК4р [58].

ПОМК- и АПБ-содержащие нейроны дугообразных ядер прямо или косвенно взаимодействуют с множеством гормонов, нейромедиаторов и нутриентов, вовлеченных в регуляцию энергетического баланса, в том числе с лептином, инсулином, глюкозой, грелином, пептидом YY, нейропептидом Y,  $\beta$ -эндорфином, эндогенными каннабиноидами, гамма-аминомасляной кислотой, орексинами, дофамином, серотонином и т.д..

В целом нейроны дугообразных ядер гипоталамуса, содержащие нейропептид Y и агути-подобный белок, стимулируют прием пищи, т.е. оказывают анаболическое воздействие, в то время как другой пул клеток, содержащих проопиомеланокортин и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, подавляет процессы потребления пищи, т.е. обладает катаболическим эффектом. Обе группы нейронов связаны с паравентрикулярными ядрами, вентромедиальными ядрами, дорсомедиальной, латеральной и перифорникальной областями гипоталамуса, где содержатся нейроны второго порядка, также участвующие в регуляции питания и расхода энергии [10, 28, 48].

В дугообразных ядрах гипоталамуса инсулин и лептин ингибируют активность НПУ/АПБ – содержащих нейроны и стимулируют ПОМК/КАРТ – продуцирующие нейроны, что приводит к подавлению аппетита и снижению массы тела [57].

Существование двух сигналов ожирения с дублирующими функциями может показаться излишним, однако в действительности инсулин и лептин являются представителями различных жировых депо. Инсулин секретируется пропорционально количеству висцерального

жира, в то время как концентрация лептина отражает преимущественно подкожное содержание жировой ткани. Для женщин характерно большее количество подкожного жирового депо, и соответственно, более высокий уровень лептина, у мужчин, наоборот, вследствие сравнительно высокого содержания висцеральной ткани отмечается более высокие показатели инсулина. Интеграция специфической информации от обоих гормонов в ЦНС позволяет оценивать общее количество жировой массы в организме [56].

### Центральные механизмы регуляции углеводного обмена

Инсулин и лептин являются важнейшими центральными регуляторами не только энергобаланса, но и углеводного обмена.

Изучение углеводного обмена у мышей с генетически обусловленным дефицитом инсулиновых рецепторов показало, что восстановление активности рецепторов лишь в печени и поджелудочной железе уже способствовало уменьшению выраженности симптомов диабета и увеличению продолжительности жизни животных. Восстановление экспрессии рецепторов, помимо этих двух органов, также и в ЦНС приводило к практически полному устранению гипергликемии [37].

Постоянная блокада гипоталамических рецепторов инсулина у здоровых крыс нарушает способность циркулирующего инсулина подавлять эндогенную продукцию глюкозы. Центральное (внутрижелудочковое) введение инсулина животным сопровождается не только уменьшением массы тела, но и подавлением продукции глюкозы печенью [35, 36]. Поскольку ожирение тесно связано с инсулинерезистентностью, логично предположить, что подобное повышение чувствительности к инсулину обусловлено исключительно анорексигенным эффектом гормона. Однако множество фактов свидетельствует, что центральные эффекты инсулина, как и лептина, регулируют энергобаланс и углеводный обмен с участием нейрональных путей, которые пересекаются лишь частично.

Ряд наблюдений показывает, что дефицит лептина вызывает гипергликемию и гиперинсулинемию с участием механизмов, не зависимых от ожирения. Например, дефицит лептина является причиной инсулинерезистентности и сахарного диабета у мышей с липодистрофией. Кроме того, лептин снижает содержание инсулина и глюкозы у мышей линии ob/ob (отсутствие гена лептина) вне зависимости от характера приема пищи и состояния массы тела. Введение лептина непосредственно в гипоталамические зоны усиливает действие инсулина в мышцах, печени и жировой ткани. Таким образом, сохранность гипоталамических сигналов инсулина и лептина является обязательным условием не только нормального энергетического баланса, но и гомеостаза глюкозы [11, 45].

Сходство биологических функций инсулина и лептина вероятно, является результатом их взаимосвязи на уровне проведения внутриклеточных сигналов. На первый взгляд, характер проведения сигналов этих гормонов не имеет ничего общего. Как в периферических тканях, так и в ЦНС связывание инсулина со своим рецеп-

тором приводит к фосфорилированию его субстратов СИР1 и СИР2 с последующей активацией фосфатидилинозитол-3-киназы (ФИЗ-киназы). Объединение лептина с классическим цитокиновым рецептором активирует сигнальный каскад с вовлечением тирозинкиназы Jak2 («just another kinase», «Janus kinase») и белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции STAT3 (signal transducer and activator transcription) [40].

Прерывание внутриклеточных сигналов лептина осуществляется с помощью супрессора цитокиновых сигналов SOCS3 (suppressor of cytokine signaling). Как оказалось в процессе исследований, SOCS3 способен также подавлять проведение сигналов инсулина. У мышей с нейроныальным дефицитом SOCS3 чувствительность тканей к лептину и инсулину существенно повышается [32, 39, 47].

Проведение сигналов путем активации Jak2-STAT3 является решающим для многих (контроль пищевого поведения и массы тела), но не для всех (регуляция углеводного обмена и репродукции) функций лептина. В последние годы получены убедительные данные о том, что лептин, как и инсулин, оказывает свое внутриклеточное действие с помощью взаимодействия с комплексом СИР-ФИЗ-киназа. Так например, у мышей с дефицитом рецепторов лептина их доставка в дугообразные ядра с использованием аденонаруской методики приводит к повышению чувствительности к инсулину в периферических тканях путем активации ФИЗ-киназы. Внутрижелудочковое введение ингибиторов ФИЗ-киназы блокирует анорексигенные свойства лептина, а также приводит к нарушению центральных эффектов инсулина как на прием пищи, так на регуляцию продукции глюкозы печенью [34].

В дугообразных и вентромедиальных ядрах инсулин вызывает гиперполяризацию нейронов путем активации АТФ-зависимых калиевых каналов (КатФ). Через синаптические связи сигналы инсулина в стволе головного мозга достигают моторных ядер блуждающего нерва, это приводит к активации его эффеरентных волокон, иннервирующих печень. Введение в дугообразные ядра глибенкламида (блокатора КатФ-каналов) подавляет центральные эффекты инсулина на эндогенную продукцию глюкозы. Селективная vagotomy эффеरентных волокон в печени на 50% снижает влияние циркулирующего инсулина на продукцию глюкозы. Лептин с помощью активации КатФ-каналов осуществляет гиперполяризацию тех же гипоталамических популяций нейронов, что и инсулин [42].

Изучение центральных механизмов регуляции энергообмена позволило ряду ведущих исследователей в этой области сформулировать нейроцентрическую гипотезу патогенеза сахарного диабета 2 типа [39, 45,

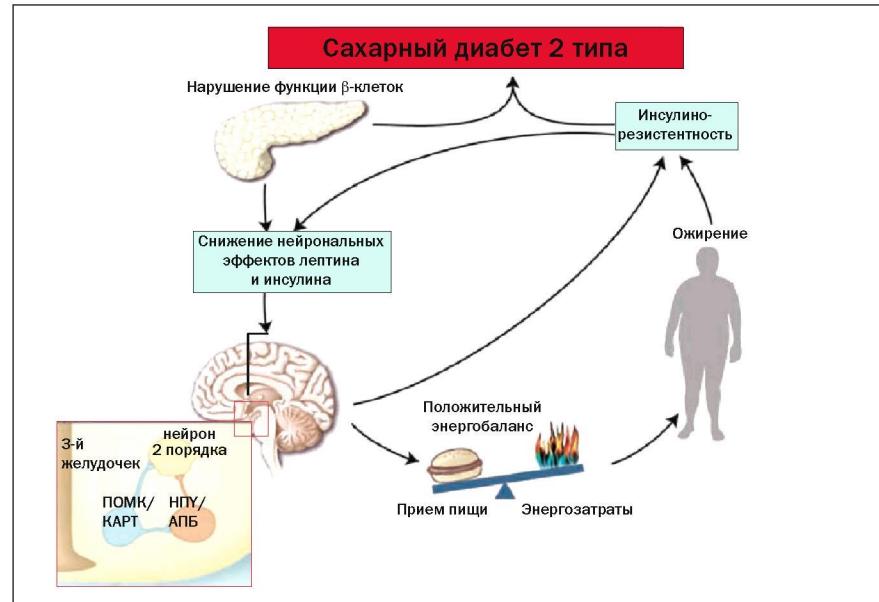


Рис. 2. Нейроцентрическая гипотеза взаимосвязи ожирения и сахарного диабета 2 типа.

Ограничение поступления сигналов инсулина и лептина в головной мозг из кровяного русла способствует увеличению массы тела и формированию инсулинорезистентности в печени. По мере прогрессии ожирения потребность в секреции инсулина возрастает, что в сочетании с патологией секреторной функции  $\beta$ -клеток приводит к СД 2 типа (по Schwartz M.W., Porte D., 2005)

56]. Основой для разработки данной гипотезы послужили следующие факты:

1) головной мозг является инсулин-чувствительным органом, поскольку он получает сигналы от инсулина, лептина, ряда других гормонов и нутриентов и регулирует как массу тела, так и углеводный обмен;

2) нарушение восприятия данных афферентных сигналов приводит к увеличению потребления пищи, массы тела и снижению чувствительности к инсулину в печени;

3) ожирение тесно ассоциировано с лептино – и инсулинорезистентностью;

4) патология секреции инсулина поджелудочной железой, обусловленная генетической предрасположенностью в сочетаниями с неблагоприятными внешними факторами, сопровождается нарушением поступления гормона в ЦНС, а также периферические ткани, что предопределяет развитие СД2.

В соответствии с нейроцентрической гипотезой, ожирение и патология углеводного обмена являются следствием целого ряда факторов, которые препятствуют восприятию поступающей в мозг информации от ключевых периферических медиаторов энергообмена, либо нарушают преобразование данной информации нейронами ЦНС. При этом снижение секреции инсулина может рассматриваться как первичной звено, поскольку ограничение поступления инсулина в головной мозг из кровяного русла способствует увеличению массы тела и формированию инсулинорезистентности в печени. По мере прогрессии ожирения вследствие увеличения количества жира в организме нарушение чувствительности тканей к инсулину усугубляется, что в сочетании с патологией секреторной функции поджелудочной железы приводит к гипергликемии. Инсулинорезистентность в нейронах ЦНС, поддерживающая избыточную массу тела и инсулинорезистентность в ткани печени, замыкает порочный круг, обеспечивающий развитие СД 2 типа [45] (рис. 2).

Согласно нейроцентрической гипотезе, риск сахарного диабета и ожирения безусловно резко повышается вследствие избыточного приема высококалорийных продуктов и снижения физической активности. Соответственно, терапия, направленная на восстановление проведения в ЦНС сигналов от ключевых медиаторов энергообмена, сочетающаяся с изменением образа жизни, будет успешной в отношении ожирения и сахарного диабета 2 типа. Как отмечал в 1854 Клод Бернард, дальнейшее изучение деятельности систем мозга, контролирующих запасы энергии и гомеостаз в целом, является важнейшим залогом прогресса в лечении сахарного диабета 2 типа.

#### **Механизм действия препарата Меридиа и его эффективность у больных с сахарным диабетом 2 типа**

Активное вещество препарата Меридиа – сибутрамин – является ингибитором обратного захвата серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-ГТ) и норадреналина из синаптической щели обратно в нервное окончание. Эффект снижения массы тела под действием сибутрамина основан на двух механизмах: снижение потребления пищи вследствие увеличение чувства насыщения и увеличение расхода энергии (активация термогенеза) [24].

В организме серотонин не способен преодолевать гемато-энцефалический барьер, источником его синтеза как в ЦНС, так и на периферии является аминокислота триптофан. Многочисленные эффекты серотонина реализуются путем активации связанных с G-белком семейства рецепторов, включающего порядка 14 подтипов. Несмотря на то, что препараты, механизм действия которых основан на эффектах серотонина, используются в клинической практике для лечения ожирения уже достаточно давно, механизм действия данного нейромедиатора был уточнен лишь в 2002–2006 г. благодаря работам Heisler L.K. и соавт. [25, 26].

Объектом исследований являлись обычные мыши, а также грызуны с генетическими дефектами различных звеньев меланокортиковой системы: с летально желтыми мутациями, лишенные рецепторов MK3 либо MK4 и т.д. На основании ряда нейроанатомических наблюдений, электрофизиологических экспериментов, а также изучения поведенческих реакций животных было установлено, что ключевой мишенью серотонина при реализации его эффектов на пищевое поведение является именно меланокортиковая система.

Исследования показали, что в дугообразных ядрах серотонин-содержащие нервные волокна имеют аксо-соматические контакты с ПОМК-нейронами, где сосредоточены серотониновые рецепторы подтипа 5-HT 2C. Взаимодействие серотонина с рецепторами 5-HT 2C приводит к повышению продукции  $\alpha$ -меланоцитостимулирующего гормона и подавлению

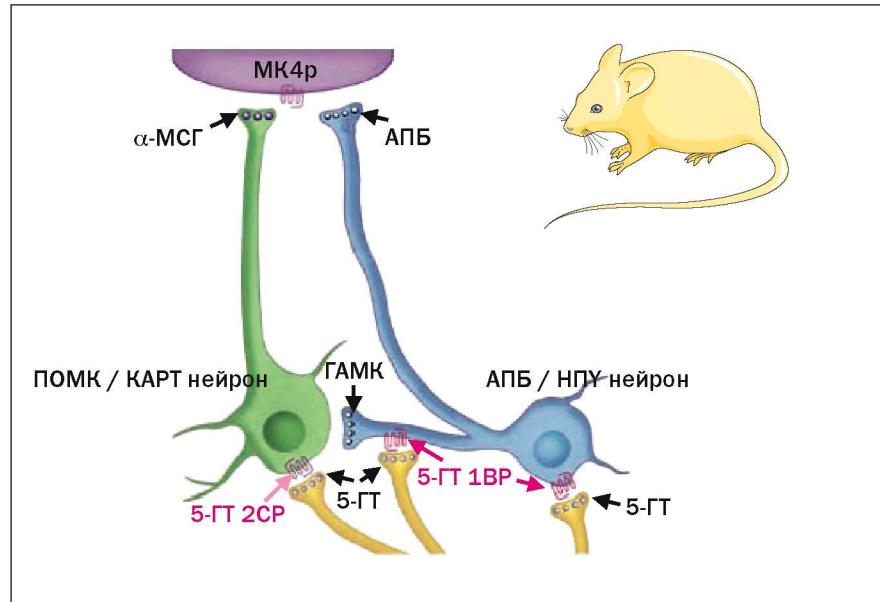


Рис. 3. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-ГТ) подавляет активность АПБ-секретирующих нейронов через рецепторы 5-ГТ 1В. Взаимодействие серотонина с рецепторами 5-НТ 2С приводит к повышению продукции  $\alpha$ -меланоцитостимулирующего гормона и подавлению действия агутти-подобного белка на рецепторы MK4p (по Heisler L.K. et al., 2006)

действия агутти-подобного белка на рецепторы MK4p. Кроме того, 5-ГТ-терминали образуют синаптические связи с АПБ-нейронами где экспрессированы серотониновые рецепторы подтипа 5-НТ 1В. Активация этих рецепторов лишает способность агутти-подобного белка, а также гамма-аминомасляной кислоты подавлять секрецию  $\alpha$ -меланоцитостимулирующего гормона (рис. 3).

Блокада обратного захвата норадреналина под влиянием сибутрамина с последующей активацией  $\alpha$ -1- и  $\beta$ -1 адренорецепторов также способствует уменьшению приема пищи, однако точные механизмы действия норадреналина на центры регуляции энергобаланса пока не известны [41].

Оба нейротрансмиттера – как серотонин, так и норадреналин через симпатическую нервную систему активируют  $\beta$ -3 адренорецепторы в бурой жировой ткани, чем объясняется свойственное сибутрамину усиление термогенеза [23].

Снижение массы тела у больных сахарным диабетом 2 типа является первоочередной задачей. В последние годы проведен ряд исследований, в которых продемонстрирована успешность терапии препаратом Меридиа как в отношении динамики антропометрических, так и метаболических показателей у больных СД 2 типа на фоне ожирения.

Так например, N. Finer и соавт. (2000) провели плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности Меридиа в дозе 15 мг в сутки в течение 12 недель у 91 пациента, получавших либо сахароснижающую терапию (пероральные сахароснижающие препараты либо инсулинотерапия), либо монотерапию диетой. Средний пик концентрации глюкозы после проведения стандартного теста с нагрузкой в основной группе снизился на 1,1 ммоль/л, в группе плацебо отмечено возрастание данного показателя на 0,5 ммоль/л ( $p < 0,05$ ). На фоне Меридиа снижались также средние значения глюкозы плазмы натощак и HbA1c, в то время как в кон-

трольной группе они возрастали. Уменьшение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% и более было отмечено у 33% больных, получавших Меридиа, и лишь у 5% на плацебо ( $p<0,05$ ).

В плацебо-контролируемом исследовании K. Fujioka и соавт. (2000) прослежена эффективность Меридиа в течение 6 месяцев у больных СД 2 на фоне монотерапии диетой, либо в сочетании с таблетированными сахароснижающими препаратами. К концу исследования на фоне приема Меридиа достигнуто более выраженное снижение массы тела по сравнению с плацебо ( $-4,5\%$  vs  $-0,5\%$ ). Клинически значимое снижение веса от 5% и более, либо от 10% и более на фоне Меридиа, соответственно, отмечено у 33% и 8% человек, но ни в одном случае в контрольной группе. Динамика массы тела благоприятно отражалась на показателях углеводного обмена: снижение веса от 5% и более привело к изменению HbA<sub>1c</sub> по сравнению с исходным уровнем на  $-0,53\%$ , глюкозы натощак – на  $-1,4$  ммоль/л; уменьшение массы тела от 10% и более соответственно на  $-1,65\%$  и  $-3,8$  ммоль/л.

В исследование A. Gokcel и соавт. (2001) было включено 60 женщин с неудовлетворительными показателями углеводного обмена (гликированный гемоглобин от 8% и более) на фоне приема максимальных доз метформина либо препаратов сульфонилмочевины. В течение 6 месяцев в дополнение к сахароснижающей терапии пациентки получали либо Меридиа в суточной дозе 10 мг, либо плацебо. К концу периода наблюдения в основной группе масса тела в среднем снизилась на 9,6 кг (vs. 0,91 кг на плацебо), ИМТ – на  $3,92 \text{ кг}/\text{м}^2$  (vs. возрастание на  $0,36 \text{ кг}/\text{м}^2$ ), окружность талии – на 8,04 см (vs. возрастание на 0,92). В группе, получавшей Меридиа, по сравнению с исходными значениями содержание HbA<sub>1c</sub> уменьшилось на 2,73%, индекс HOMA – на 7,09, в группе плацебо существенной динамики со стороны показателей углеводного обмена не отмечено. На фоне применения Меридиа отмечено также статистически значимое снижение показателей мочевой кислоты, диастолического давления, частоты пульса и всех элементов липидного профиля за исключением ЛПВП и аполипопротеина А1

(два последних параметра, а также систолическое давление остались без изменений).

Результаты первичного мета-анализа, включающего результаты 3 плацебо-контролируемых исследований по применению Меридиа при сахарном диабете, опубликованы в работе L. V. Gaal и F. P. Peiffer (2001). Эффективность оценивалась на фоне монотерапии диетой (продолжительность 12 месяцев), при добавлении к препаратам сульфонилмочевины (6 месяцев) либо в комбинации с метформином (12 месяцев). Достижение клинически значимого снижения массы тела (на 5% либо 10% по сравнению с исходными данными) на фоне Меридиа наблюдалось в 3 раза чаще, чем в контрольных группах (рис. 4). Нормализация показателей HbA<sub>1c</sub> отмечалась пропорционально снижению веса.

В выполненный в 2005 г. мета-анализ результатов эффективности Меридиа у больных с СД 2 типа в отношении динамики массы тела и метаболических показателей были включены результаты 8 плацебо-контролируемых исследований с участием 1093 больных [52]. От 6 месяцев до 1 года 552 человека получали Меридиа в суточной дозе 10 мг либо 15 мг, 541 – плацебо.

Вследствие терапии Меридиа вес тела уменьшился в среднем на  $5,6 \pm 0,2$  кг ( $-0,9 \pm 0,17$  кг в контрольных группах), окружность талии – на  $5,3 \pm 0,3$  см (vs.  $-1,1 \pm 0,16$  см). Средняя стандартная разница для массы тела составила 0,87 (95% ДИ 1,00–0,74;  $p=0,0000$ ) и 0,67 для окружности талии (0,83–0,51;  $p=0,0000$ ). Снижение глюкозы плазмы натощак было умеренным, но статистически значимым ( $-0,17$  [95%ДИ 0,03–0,32];  $p=0,0187$ ). В то же время в основной группе наблюдалось выраженное снижение содержания HbA<sub>1c</sub>: средняя статистическая разница составила  $-0,3\%$  (от  $-0,13$  до  $-0,42$ ;  $p=0,0002$ ). Кроме того, доказано благоприятное влияние Меридиа на уровни триглицеридов и ЛПВП, средняя статистическая разница, соответственно,  $-0,24$  (от  $-0,09$  до  $-0,39$ ;  $p=0,0024$ ) и  $0,2$  (0,05–0,35;  $p=0,0087$ ). Существенной динамики в отношении ЛПНП и общего холестерина не прослежено.

Ни в одном из 8 исследований не наблюдалось различий между Меридиа и плацебо по показателям систолического АД (САД), тем не менее, отмечено умеренное статистически значимое повышение диастолического АД (ДАД) и частоты сердечных сокращений в основной группе (соответственно, 0,22 [95%ДИ 0,07–0,38];  $p=0,0050$  и 0,53 [95%ДИ 0,39–0,67];  $p=0,0000$ ). На основании проведенного мета-анализа авторы приходят к выводу, что фармакологический подход к лечению ожирения у больных СД 2 является оправданным; назначение Меридиа благодаря снижению массы тела способствует улучшению показателей углеводного обмена.

Эффективность Меридиа при лечении сахарного диабета 2 типа отмечена также в работе М.Б. Анциферова и Л.Г. Дорофеевой (2006). Препарат назначался в течение 3 месяцев в дозе 15 мг в сутки 60 больным с СД 2 в сочетании с избыточной массой тела либо ожирением. 77% пациентов получали, помимо Меридиа, различные сахароснижающие препараты, остальные – только диетотерапию. В результате исследования ИМТ пациентов в среднем уменьшился на  $1,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ , окружность талии – на 2,4 см (разница с исходными значениями статистически значима). Установлено достоверное

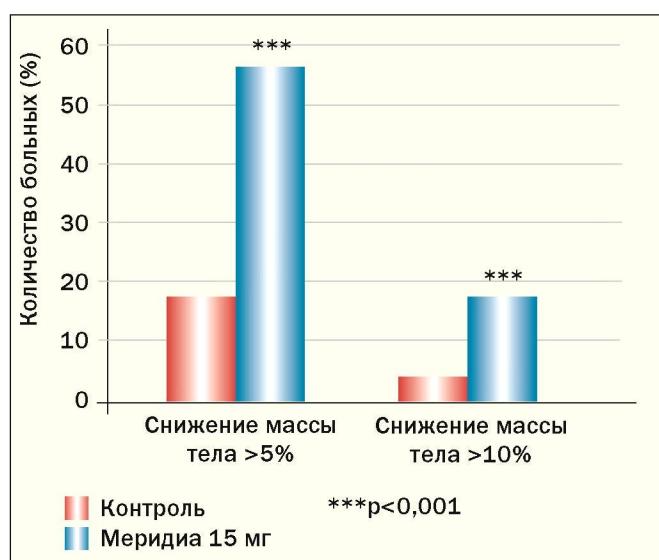


Рис. 4. По данным мета-анализа, применение Меридиа у больных сахарным диабетом 2 типа сопровождается клинически значимым снижением массы тела в 3 раза чаще по сравнению с плацебо (по van Gaal L. F., Peiffer F. W., 2001)

снижение уровня HbA<sub>1c</sub> (в среднем с 7,9% до 7,3%); увеличилось число больных с целевыми (<7%) значениями HbA<sub>1c</sub> (от 8 человек исходно до 32). У всех больных отмечено улучшение показателей АД (это позволило либо снизить дозу, либо отменить антигипертензивную терапию), а также общего холестерина и триглицеридов.

Таким образом, как свидетельствуют многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения,

фармакологические особенности Меридиа (в частности, взаимодействие с меланокортиковой системой) способствуют восстановлению центральных механизмов регуляции насыщения и нормализации не только массы тела, но и углеводного обмена, что предопределяет успешные результаты применения препарата при сахарном диабете 2 типа. Соответственно, терапию препаратом Меридия можно рассматривать как патогенетическое лечение ожирения и СД 2 типа.

## Л и т е р а т у р а

1. Анциферов М.Б. Дорофеева Л.Г. Сибутрамин (Меридиа) в терапии ожирения у больных сахарным диабетом 2 типа. Медицина. Качество жизни 2006; 3(14): 1–4.
2. Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова. Ожирение: эпидемиология, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. «Ожирение» – Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., «Московское информационное агентство», 2004: 16–43.
3. Панков Ю.А. Лептин в регуляции нейроэндокринной системы. Актуальные проблемы нейроэндокринологии. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции. М., 2003; 27–38.
4. Романцова Т.И., Volkova G.E. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена. Ожирение и метаболизм 2005; 2: 2–9.
5. Романцова Т.И., Дедов И. И., Кузнецов И. С. Эндоканнабиноидная система: структура и потенциальные возможности в регуляции массы тела. Ожирение и метаболизм 2006; 4 : 2–11.
6. Andersen J.W., Kendal C.W.C., Jenkins D.J.A. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta – analysis of clinical studies. *J Am Col Nutr* 2003; 22 (5): 331–339.
7. Balkau B., Deanfield J.E., Despres J.-P. et al. International Day for Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007; 116: 1942–1957.
8. Barsh G.S., Schwartz M. W. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nature Reviews* 2002; 3: 589–600.
9. Bernard C. Lecons de physiologie expérimentale appliquées à la médecine. 1854, Paris: Baillière et Fils.
10. Casanueva F.F. Neuroendocrinology of leptin and ghrelin. // Abstracts of 11th Meeting of the European Neuroendocrine Association. Napoli, 2004: P.78.
11. Christian B., Kahn B. Leptin Signaling in the Central Nervous System and the Periphery Recent Progress in Hormone Research 2004; 59: 305–331.
12. Colditz G.A., Willett W., Rotnitzky A., Manson J. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481–486.
13. Cone R.D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience* 2005; 8: 571–578.
14. Cummings D.E., Schwartz M.W. Melanocortins and body weight: a tale of two receptors. *Nature Genetics*, 2000; 26: 8–9.
15. D. M. Dinulescu D.M., Cone R.D. Agouti and Agouti-related Protein: Analogies and Contrasts. *J Biol Chem* 2000; 275(10): 6695 - 6698.
16. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of the type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2003; 346: 393–403.
17. Finer N., Bloom S.R., Frost G.S. et al. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2:105–112.
18. Franz M.J. The dilemma of weight loss in diabetes. *Diabetes spectrum* 2007; 20 (3): 133–136.
19. Franz M.J. The evidence is in: lifestyle interventions can prevent diabetes. *Am J Lifestyle Med* 2007, 1 (2): 113–121.
20. Fujioka K., Seaton T.B., Rowe E. Et al., The Sibutramine/Diabetes Clinical Study Group: Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2:175–187.
21. Gantz I., Fong T. M. The melanocortin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 468–474.
22. Gokcel A., Karakose H., Erterer E.D. et al. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabetes Care* 2001; 24: 1957–1960.
23. Hansen D.L. Thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1180–1186.
24. Heal D.J., Cheetham S.C. The pharmacology of sibutramine, the first serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitor to be developed for the treatment of obesity. *Lett Pharmacol* 1997; 11 (Suppl.10): 3–8.
25. Heisler L.K., Cowley M.A., Tecott L.H. et al. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. *Science* 2002; 297: 609–611.
26. Heisler L.K., Erin E., Jobst E.E., Sutton G.M. et al. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron* 2006; 51: 239–249.
27. Kalra S. P., Dube M.G., Pu S. et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 20: 68–100.
28. Kalra S. P., Bagnasco M., Otukonyong E. E. et al. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight of the development of obesity.// *Regulatory peptides* 2003; 111: 1–11.
29. Knowler W.C., Pettitt D., Savage P.J., Bennett P.H. Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 144–156.
30. Lean M., Powrie J., Anderson A.S., Garthwaite P. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990; 7: 228–233.
31. Lindström J., Louheranta A., Mannelin M. et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26:3230–3236.
32. Mori H., Hanada R., Hanada T., Aki D. et al. SocS3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nat Med* 2004; 10:739–743.
33. Neary N. M., Goldstone A. P., Bloom S. R. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 153–160.
34. Niswender K.D., Schwartz M.W. Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front Neuroendocrinol* 2003; 24:1–10.
35. Obici S., Feng Z., Karkanias G. et al. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat Neurosci* 2002; 5: 566–572.
36. Obici S., Zhang B.B., Karkanias G., Rossetti L. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med* 2002; 8:1376–1382.
37. Okamoto H., Jun Nakae J., Kitamura T. et al. Transgenic rescue of insulin receptor-deficient mice *J Clin Invest* 2004; 114(2): 214–223.
38. Olinto M.T.A. , Naclerio L.C. , Gigante D.P. Waist circumference as a determinant of hypertension and diabetes in Brazilian women: a population-based study. *Public Health Nutrition* 2003; 7 (5): 629–635.
39. Porte D., Baskin D.G., Schwartz M.W. Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans. *Diabetes* 2005; 54:1264–1276.
40. Porte D. Central Regulation of Energy Homeostasis. The Key Role of Insulin. *Diabetes* 2006; 55:155–160.
41. Powell D. R. Obesity drugs and their targets: correlation of mouse knockout phenotypes with drug effects in vivo. *Obes Rev* 2006; 7, 89–108.
42. Prodi E., Obici S. Minireview: the brain as a molecular target for diabetic therapy. *Endocrinol* 2003; 144:1363–1364.
43. Redmon J.B., Raatz S.L., Reck K. P. et al. One – year outcome of a combination of weight loss therapies for subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 51–61.
44. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D. et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–671.
45. Schwartz M.W., Porte D. Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 2005; 307: 375–379.
46. Schwartz M.W. Central nervous system regulation of food intake. *Obesity* 2006;14: 1-8
47. Shi H., Tzameli I., Bjorbaek C., Flieger J.S.: Suppressor of cytokine signaling 3 is a physiological regulator of adipocyte insulin signaling. *J Biol Chem* 2004; 279: 34733–34740.
48. Stanly S., Wynne K., McGowan B., Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev* 2005; 85: 1131–1158.
49. Tuomelahti J., Lindstrom J., Eriksson J.G. for the Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.
50. van Gaal L.F., Peiffer F. W. The importance of obesity in diabetes and its treatment with sibutramine. *Int J Obes* 2001; 25 (Suppl 4): 24–28.
51. Vazquez G., Duval S., Jacobs D.R., Silventoin K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiologic Reviews* 2007; 10: 1–14.
52. Vettor R., Serra R., Fabris R. et al. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes. A meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2005; 28: 942–949.
53. Williamson D., Thompson T., Thun M. et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1499–1504.
54. Wilson B.D., Ollmann M.M., Kang L., et al. Structure and function of ASP, the human homolog of the mouse agouti gene. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 223–230.
55. Wilson B.D., Bagnoli D., Yang Y.-K. Biochemical and genetic studies of endogenous melanocortin receptor antagonists. In: *Progress in obesity research*. Ed. By Guy-Grand B., Alhaud G. – London, 1999; 289–297.
56. Woods S. C., Benoit S. C., Clegg D. J. The Brain-Gut-Islet Connection. *Diabetes* 2006; 55(Suppl.2): 114–121.
57. Wynne K., Stanly S., McGowan D., Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005; 184: 291–318.
58. Yang W., Kelly T., He J. Genetic Epidemiology of Obesity. *Epidemiol Rev* 2007: 1–13.