

Глюкостатическая теория контроля аппетита, риск ожирения и сахарного диабета

The glucostatic theory of appetite control and the risk of obesity and diabetes

Weight-loss maintenance in successful weight losers: surgical vs non-surgical methods

Bond D.S., Phelan S., Leahey T.M., Hill J.O., Wing R.R.

Int. J. Obes. (Lond.). 2009 Jan; 33(1): 173-80

Более 50 лет назад Jean Mayer выдвинул предположение о том, что изменения концентрации глюкозы в крови или ее артериовенозной разницы регистрируются глюкорорецепторами головного мозга и влияют на потребление пищи. Согласно этой теории, повышение концентрации глюкозы в крови приводит к укреплению чувства насыщения, в то время как ее снижение вызывает противоположный эффект. Появление этой глюкостатической гипотезы в значительной степени увеличило интерес ученых к биологическим основам голода и насыщения и повлекло за собой множество научных исследований в этой области. В первых работах, посвященных ассоциации изменениям гликемии и потребления пищи или чувства голода, были получены противоречивые и непостоянные результаты. К середине 1970-х годов глюкостатическая гипотеза контроля аппетита была по большей части отвергнута, однако с появлением возможности постоянного мониторинга уровня глюкозы крови в естественных условиях существования она получила свое второе рождение. В нескольких исследованиях было показано, что снижение уровня глюкозы крови провоцирует прием пищи как у экспериментальных животных, так и у человека.

Роль глюкозы в регуляции потребления пищи представляется динамической: она служит иницирующим сигналом и фактором насыщения. В этой связи название «глюкостатическая» теория неудачно, так как предполагает наличие статичной, неизменяющейся системы. В данном случае более подходящим был бы термин «глюкодинамическая» регуляция, поскольку именно динамическое изменение уровня глюкозы в крови, а не ее абсолютная концентрация сама по себе, служит фактором, влияющим на чувство голода и потребление пищи.

Несмотря на то, что глюкостатическая теория Mayer подверглась переработке и имеет очевидные ограничения, его гипотеза по-прежнему вызывает интерес и стимулирует исследования в этой области во всем мире.

Авторами настоящей статьи было установлено, что низкий уровень гликемии ассоциирован с набором массы тела, в том числе после ее снижения. Состояние легкой гипогликемии является предиктором развития и усиления депрессивных симптомов, возникающих по мере снижения массы тела, а также большей склонности к нарушению толерантности к глюкозе и сахарному диабету 2 типа, особенно у людей с короткой продолжительностью сна. Было показано также, что умственный труд ассоциирован со значительным увеличением спонтанных приемов пищи, что соответствует изменениям уровня гликемии и, по всей видимости, является следствием того, что именно глюкоза служит незаменимым источником энергии для клеток головного мозга.

Таким образом, авторы статьи приходят к выводу, что факторы, способствующие возникновению гипогликемии или нестабильности концентрации глюкозы в крови, могут приводить к увеличению потребления пищи и служить предикторами ожирения и нарушений углеводного обмена. Также существует вероятность того, что набор массы тела служит защитным механизмом, предотвращающим развитие гипогликемий, провоцируемых современными условиями жизни. Несомненно, что некоторые люди оказываются более чувствительными к нарушению гомеостаза по сравнению с другими. Одним из следствий такой гиперчувствительности может быть нестабильность уровня глюкозы в крови в определенных ситуациях, что предрасполагает со временем к развитию ожирения.

Лептин, но не адипонектин является предиктором повторных

сердечно-сосудистых событий у мужчин: результаты исследования LIPID

Leptin, but not adiponectin, is a predictor of recurrent cardiovascular events in men: results from the LIPID study

Soderberg S., Colquhoun D., Keech A., Yallop J., Barnes E.H., Pollicino C., Simes J., Tonkin A.M., Nestel P.

International Journal of Obesity 33, 123–130 (9 December 2008)

Лептин и адипонектин — два адипоцитокина, играющие важную роль во взаимосвязи ожирения и сопутствующих ему метаболических нарушений. Настоящее исследование было проведено с целью выяснения взаимосвязи уровней лептина и адипонектина в плазме крови с развитием повторных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая

смерть, несмертельные инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)) у мужчин с предшествующим острым коронарным синдромом.

Уровни лептина и адипонектина в плазме крови определялись у пациентов через четыре-шесть лет после их включения в исследование LIPID

(the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease). В последнем участвовали 9014 пациентов в возрасте от 31 до 75 лет, перенесшие ИМ или госпитализированные по поводу нестабильной стенокардии в течение 3–36 месяцев до регистрации и имеющие концентрацию общего холестерина в плазме крови не более 7,0 ммоль/л и триглицеридов натощак менее 5,0 ммоль/л. Оценка уровней лептина и адипонектина производилась у 184 мужчин, имевших рецидив сердечно-сосудистого события в течение 4,4 лет после забора крови, а также у 184 мужчин контрольной группы, у которых не отмечалось повторения сердечно-сосудистого события в течение указанного промежутка времени. Выявление ассоциации между указанными параметрами и развитием сердечно-сосудистых событий производилось при помощи независимого логистического регрессионного анализа.

Было показано, что уровень относительного риска (RR) увеличивался по мере нарастания уровня лептина; четвертый квартиль его концентрации по сравнению с первым был ассоциирован с максимальным риском ($p=0,002$). Повышенный уровень риска сохранялся после поправки на классические факторы риска, согласно шкале рисков LIPID ($p=0,018$), а также на ожирение ($p=0,038$). Однако в окончательной модели (после статистических поправок на рандомизированную гипополипидемическую терапию, применение других лекарственных препаратов, шкалу рисков LIPID, возраст и индекс массы тела) отмечалось меньшее повышение уровня относительного риска ($RR=1,61$, 95% CI: 0,72–3,57, $p=0,34$). Значимой ассоциации уровня адипонектина с развитием повторных сердечно-сосудистых событий выявлено не было. Пациенты, которые по результатам рандомизации получали правастатин, имели уровень лептина в плазме крови на 6% ниже ($p=0,04$) по сравнению с теми, кто получал плацебо.

Таким образом, было показано, что уровень лептина в плазме крови является важным и независимым предиктором повторных сердечно-сосудистых событий у мужчин с предшествующим острым коронарным синдромом.

В ряде исследований было подтверждено, что лептин является предиктором развития ИМ у мужчин, а также у мужчин и женщин с артериальной гипертензией. Уровень лептина независимо ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых событий у пациентов без сахарного диабета, имеющих ангиографически подтвержденный стеноз коронарных артерий. Высокие уровни этого адипоцитокина характерны для лиц с рестенозом после коронарной ангиопластики. Также гиперлептинемия предсказывает раз-

витие как геморрагического, так и ишемического ОНМК и более часто присутствует у пациентов с ОНМК, по сравнению с контрольной группой. Настоящее исследование предоставляет дополнительные данные относительно прогностической роли лептина, поскольку доказывает, что высокий уровень лептина является предиктором повторного сердечно-сосудистого события у пациентов высокого риска, имеющих в анамнезе ИМ или нестабильную стенокардию. Возможно, что лептин ассоциирован с изменениями в атеросклеротической бляшке, ведущими к ее разрыву и тромбозу.

Лептин имеет многочисленные эффекты на метаболизм, воспалительные и иммунные реакции организма. Ожирение у человека характеризуется повышением концентрации лептина, что, вероятно, отражает гипоталамическую лептинорезистентность. В физиологических условиях лептин является важным регулятором метаболических и гормональных реакций при голодании. Гиперлептинемия может приводить к развитию классических факторов риска атеросклероза, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет. Особенно значимое влияние на уровень артериального давления лептин оказывает посредством стимуляции симпатической системы, воздействия на ренин-ангиотензиновую систему и натрийурез.

Лептин оказывает важное влияние на воспалительные и иммунные реакции. Он регулирует пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов и влияет на продукцию цитокинов. Лептин положительно ассоциирован с концентрацией С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови, в связи с чем известные прямые проатерогенные эффекты СРБ могут отчасти регулироваться лептином.

Лептин участвует в регуляции липидного обмена на нескольких уровнях: он стимулирует макрофагальную секрецию липопротеинлипазы в стенках сосудов, увеличивает аккумуляцию эфиров холестерина в пенистых клетках, особенно в условиях гипергликемии, а также способствует снижению уровня холестерина ЛПВП в результате их удаления из кровотока. Авторами показано, что терапия правастатином ассоциирована с более низкими концентрациями лептина в плазме по сравнению с плацебо, что позволяет предположить, что одним из множества позитивных эффектов статинов является снижение уровня лептина.

Таким образом, лептин может рассматриваться как важный предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений в будущем. Изучение его роли может открыть новый взгляд на взаимосвязь ожирения с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.