

Гормоны и типы пищевого поведения, эндоканнабиоидная система, пищевая аддикция в развитии метаболического синдрома

Л.А.Звенигородская, Т.В.Мищенко, Е.В.Ткаченко
ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

«Я видел нескольких человек, умерших от голода, и сотни тысяч от переседания».

Б. Франклин
(1706–1790 гг.)

Процессы питания и пищевого поведения организма контролируются сложной системой, центральным звеном которой является гуморальная регуляция. Ведущую роль в регуляции играют гастроинтестинальные гормоны, представляющие собой пептиды и амины. Источником этих соединений служат эндокринные клетки слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и кишечника. В отличие от клеток эндокринных желез эти клетки не объединены в железистую структуру, а расположены среди других клеток слизистого слоя [41]. В настоящее время известно более 20 гастроинтестинальных гормонов и биологически активных веществ, отвечающих за поддержание энергетического и метаболического баланса организма. К наиболее важным гормонам относят лептин, грелин, холецистокинин, адипонектин, нейропептид YY, обестатин и др. [11, 21, 28, 42]. Перечень гастроинтестинальных гормонов непрерывно пополняется, появление новых гормонов открывает перспективы для дальнейших клинических исследований.

Гастроинтестинальные гормоны оказывают регуляторное влияние на клетки-мишени различными способами: эндокринным (доставляются к органам-мишеням общим и региональным кровотоком), паракринным (диффундируют через интерстициальную ткань к рядом расположенной клетке), все они продуцируются также нервными клетками и играют роль нейротрансмиттеров [26].

Лептин (первые сведения об этом гормоне появились в 1995 г.) является пептидом, состоящим из 145 аминокислотных остатков и имеющим внутримолекулярную дисульфидную связь между С-концевым остатком цистеина и цистеином в положении 117. Лептин является секреторируемым продуктом ОВ-гена и продуцируется адипоцитами подкожно-жировой клетчатки, а также синтезируется в плаценте и желудке. По своей структуре он близок к первому классу цитокинов [11, 17].

Основная роль лептина – обеспечение афферентной сигнализации в ЦНС о количестве жировой ткани [41]. Лептин свободно проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), оказывая свое влияние как в ЦНС, так и на периферии. Лептин находится в крови в свободной и связанной формами, играет ведущую роль в коррекции энергетического баланса организма, принимая участие в уменьшении массы тела и регуляции аппетита, ингибируя по механизму отрицательной обратной связи синтез гипоталамического нейропептида Y, продуцируемого нейронами дугообразного ядра, что приводит к повышению тонууса симпатической нервной системы и расходу энергии, а также изменению обмена веществ в периферических органах и тканях [11, 41]. Лептиновые рецепторы находятся в ядрах гипоталамуса, а также в периферических тканях и органах.

Форма рецептора лептина принадлежит к классу цитокиновых рецепторов, отсюда понятно влияние количества цитокинов на уровень лептина [25] (рис. 1).

Концентрация лептина в крови находится в прямой зависимости от количества жировой ткани в организме [17]. Уровень лептина зависит от пола, возраста, состояния развития организма как в норме, так и при патологии. При ожирении уровень плазменного лептина значительно повышается, причем у женщин гораздо выше, чем у мужчин [32]. Сравнительно низкое содержание лептина у мужчин коррелирует с циркулирующей в крови тестостерона, в то время как эстрогены осуществляют продукцию лептина у женщин. Повышение уровня циркулирующего лептина в крови стимулирует такие патологические состояния, как ожирение и гипертензию [11, 21, 32].

Ожирение у человека связано в первую очередь не с недостатком лептина, а с устойчивостью к нему. Устойчивость к эндогенному лептину наблюдается у людей, страдающих ожирением, и лептин секретируется в избытке. Несмотря на повышенную концентрацию в плазме крови, лептин в силу каких-то причин либо не попадает в ЦНС, либо из-за мутации в рецепторе не способен вызвать нормальный клеточный ответ (рис. 2). В результате чего отсутствует сигнализация в центре насыщения – гипоталамусе. Наблюдается лептинорезистентность [38].

Уровень лептина в плазме крови колеблется в зависимости от времени суток, его концентрация в ночное время примерно на 20–30% ниже, по сравнению с дневным временем.

Грелин – пептидный гормон, состоящий из 28 аминокислотных остатков. Открыт в 1999 г. японским ученым [30]. Грелин секретируется желудком, тонкой кишкой, а затем поступает в кровеносное русло [22]. Он способен преодолевать ГЭБ, воздействуя на гипоталамус [19, 23, 34]. Эффект грелина осуществляется через рецептор, стимулирующий секрецию гормона роста, который широко распространен в тканях организма человека [35, 42].

Грелин – гормон, вызывающий чувство голода, участвующий в адаптивном ответе организма на потерю массы тела [14, 21, 28]. Во время голодания уровень грелина в крови начинает повышаться и падает сразу после приема пищи [20, 29]. Повышенный уровень грелина в организме вызывает активацию ферментов, отвечающих за отложение жировых запасов, и уменьшает потребление уже имеющихся жировых отложений, стабилизируя их [43].

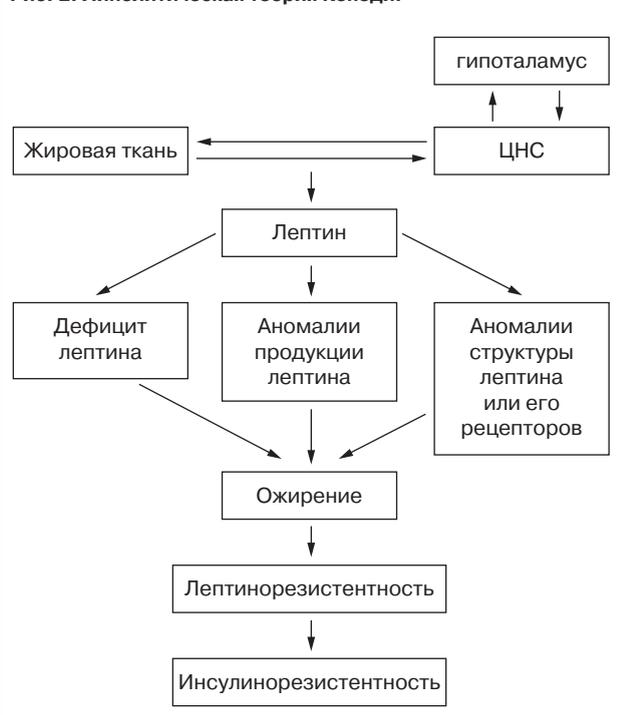
Холецистокинин (ХЦК-ПЗ) – это полипептид, первоначально изолированный в виде 33 аминокислот, а затем в форме 39, образующийся в хромаффинных клетках двенадцатиперстной кишки, и в меньших количествах – в тощей и подвздошной кишке.

Поступающий в кровоток из двенадцатиперстной кишки ХЦК-ПЗ стимулирует секрецию поджелудочной железы, а также сокращение гладкой мускулатуры желчного пузыря, поступление желчи в кишечник и способствует расслаблению сфинктера Одди. ХЦК-ПЗ является нейротрансмиттером. Определены 2 вида рецепторов: первый тип рецепторов находится в желудочно-

Рис. 1. Механизм действия лептина описан R.Unger, Z.Orsi в 2001 г.



Рис. 2. Липолитическая теория Кенеди.



кишечном тракте (ЖКТ) и называется алиментарным (РЦ-1), второй тип рецепторов (РЦ-2) находится в мозге [21]. ХЦК-ПЗ является ключевым гормоном, обеспечивающим краткосрочную регуляцию массы тела. ХЦК-ПЗ выделяется после еды в тонкой кишке и подавляет чувство голода, воздействуя на специфические рецепторы [41, 44].

Адипонектин – пептидный гормон, синтезируется в адипоцитах жировой ткани. Он регулирует энергетический гомеостаз и оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффекты [48]. Уровень адипонектина снижается при ожирении в отличие от других адипокинов, которые при этом повышаются (лептин, резистин). Адипонектин оказывает антагонистический эффект на активность фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), выполняет протективную функцию против гипергликемии, инсулинорезистентности и атеросклероза, т.е. противодействует формированию метаболического синдрома (МС). Похудание сопровождается увеличением уровня адипонектина в крови [13].

Нейропептид YY – гормон, вырабатывающийся в кишечнике по всей его длине, однако в дистальных отделах он синтезируется в значительно больших количествах. Гормон выделяется в кровоток после еды, а при го-

лодании уровень его падает.

Обестатин – пептид, состоящий из 23 аминокислотных остатков. Гормон был открыт в 2005 г. Является родственным гормоном грелина и образуется из общего с ним предшественника в кишечнике. В литературе известен как «антигрелин». В настоящее время изучение гормона находится на стадии экспериментальных исследований. Выявлено, что он снижает аппетит и количество потребляемой пищи и массу тела.

За последние годы появилось много работ о роли гормонов пищевого поведения в физиологических и патофизиологических процессах, в частности развития абдоминального ожирения.

Ожирение – одно из самых распространенных в мире хронических заболеваний. В настоящее время каждый четвертый житель планеты имеет избыточную массу тела или страдает от ожирения. Отмечается прогрессирующее увеличение численности больных ожирением как среди взрослого, так и среди детского населения [7].

Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями или заболеваниями находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения. За последние 10 лет ожирение повсеместно выросло в среднем на 75%, и дальнейшее увеличение числа тучных людей прогнозируется во всех регионах мира.

С распространением ожирения по планете множатся и усугубляются связанные с ним тяжелые соматические заболевания: сахарный диабет (СД) типа 2, артериальная гипертензия (АГ), коронарная болезнь сердца, атеросклероз, онкологические заболевания и др.

В последние десятилетия ученые и клиницисты стали рассматривать различные метаболические нарушения и заболевания, ассоциированные с ожирением, в комплексе и высказывать предположения об общности этих нарушений [1, 6].

Еще в начале XX века ученые пытались объединить некоторые взаимосвязанные метаболические нарушения, ускоряющие развитие сосудистых атеросклеротических заболеваний и СД. Высказано предположение о том, что объединяющей основой нарушения углеводного обмена, АГ и дислипидемии является инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [36].

В 1989 г. N.Kaplan описал «смертельный квартет», включив абдоминальное ожирение в число важных составляющих синдрома наряду с АГ, нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и гипертриглицеридемией.

В 1990-е годы метаболические нарушения и заболевания, развивающиеся у лиц с ожирением, объединили рамками МС [8].

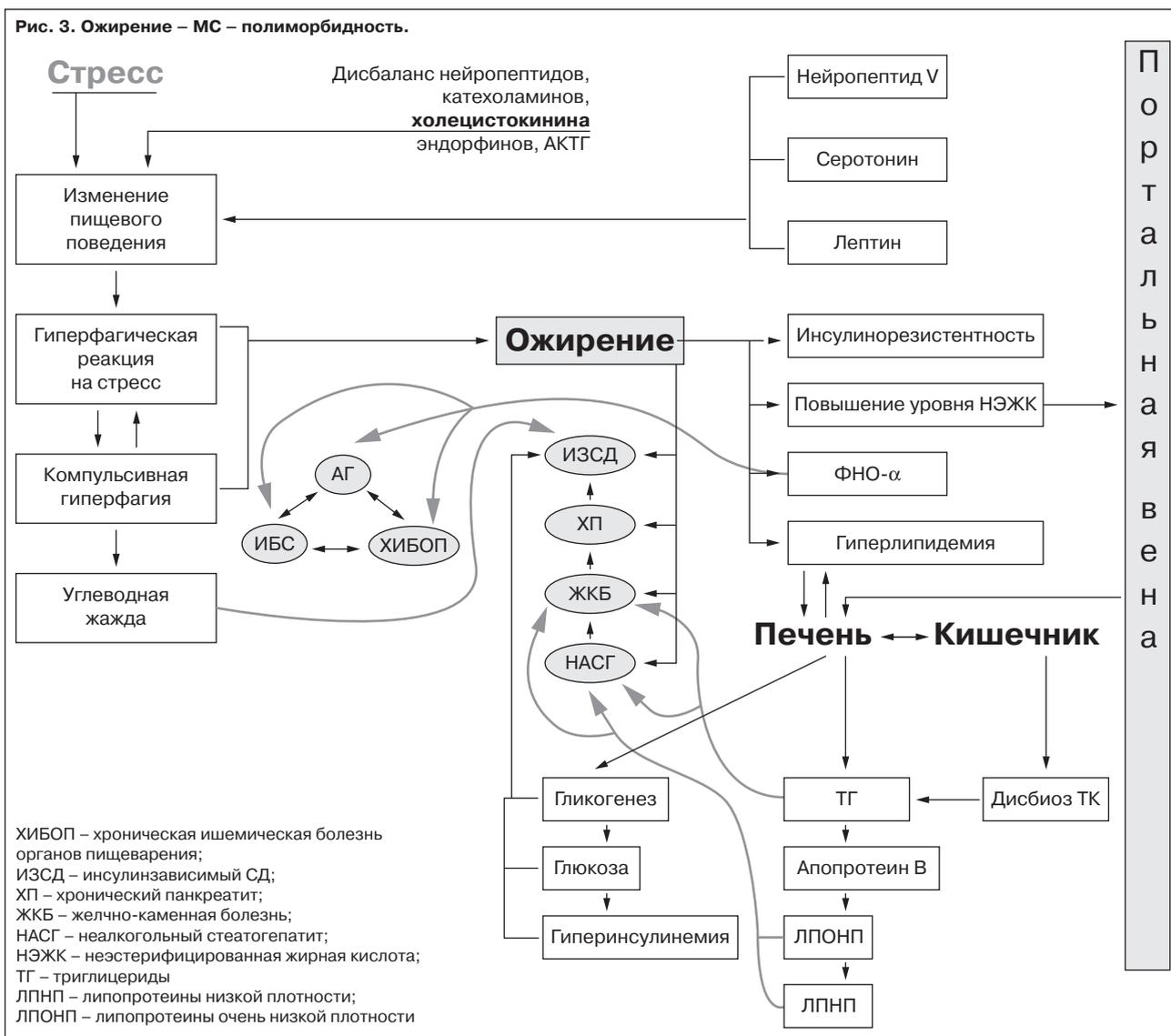
МС – это сочетание различных метаболических нарушений или заболеваний, так называемая полиморбидность (рис. 3), которые являются факторами риска раннего развития атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений.

Исследования последних лет свидетельствуют о значительных нарушениях в психической сфере при ожирении, которые оказывают выраженное влияние на формирование патологического пищевого стереотипа и течение заболевания [3–5].

Пищевое поведение человека – это культура потребления пищи, режимы приема пищи, вкусовые предпочтения, стиль питания человека, который зависит от культурных, социальных, семейных, биологических, этнических факторов.

Многочисленные психологические исследования выявили, что к тучным людям в обществе относятся хуже, чем к людям с нормальной массой тела, так как окружающие обычно полагают, что в избыточной массе тела виноват сам больной. Отмечается негативное отношение не только к внешности, но и к личности тучных людей [15].

Их считают безвольными, ленивыми, неряшливыми, толстокожими, бесчувственными, пренебрегающими социальными стандартами. В связи с таким несправедливым отношением полные люди сталкиваются с осуждением, насмешкой, пренебрежением. Основной при-



чиной подобного отношения к полным людям является непонимание того, что ожирение – это не лень, не прихоть, а заболевание.

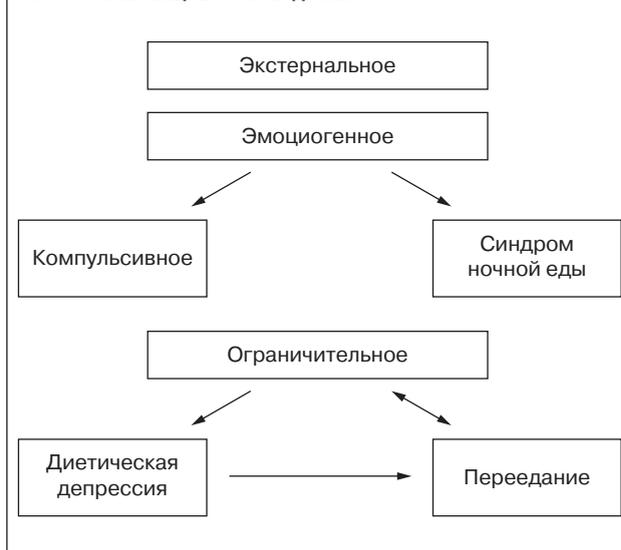
Большинство тучных людей находятся в состоянии хронического стресса, что порождает эмоционально-аффективные и психовегетативные расстройства, снижает самооценку, нарушает и ограничивает их социальные контакты. Низкая самооценка формирует чувство вины, ожидание неудачи, отвращение к себе, к своему телу. Таким образом, ожирение нарушает взаимопонимание, провоцирует возникновение конфликтных и стрессовых ситуаций и приводит к психическому дискомфорту, депрессивному состоянию [2–4].

Диагностика депрессивных состояний сложна. Существуют строгие диагностические критерии, установленные МКБ-10 (табл. 1) [12].

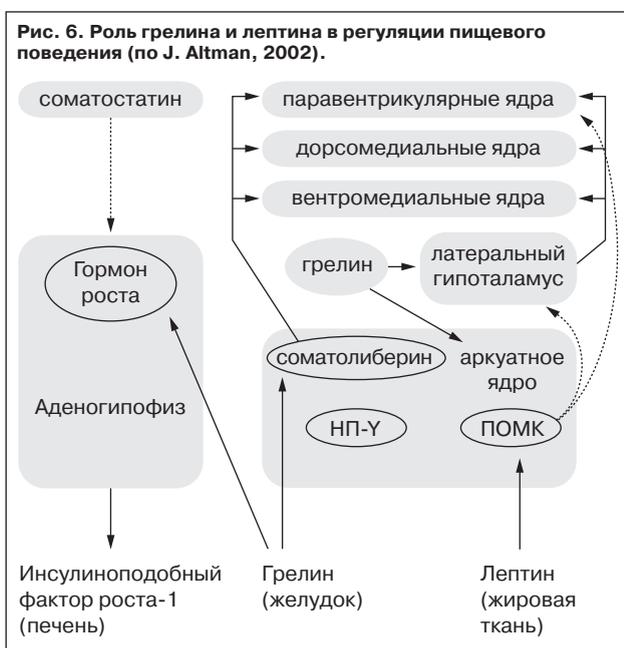
Из 10 диагностических критериев депрессии основными являются два: пониженное, или печальное, настроение и утрата интересов или чувства удовольствия. Если они длятся не менее 2 нед и сочетаются не менее чем с двумя дополнительными симптомами, этого достаточно для верификации депрессии.

Важной жалобой больного депрессией может быть тревога. Сочетание депрессии и тревоги наблюдается в 62% случаев. При ожирении чаще всего наблюдается сочетание тревожных и депрессивных расстройств. Следует учитывать, что пациенты с ожирением и депрессией могут предъявлять жалобы исключительно на отдельные стойкие соматические симптомы, например на усталость и боль. Иногда основной жалобой становится повышенная раздражительность.

Рис. 4. Типы пищевого поведения.



Таким образом, являясь неизбежными, эмоционально-личностные и психовегетативные расстройства при ожирении ухудшают качество жизни больных и требуют обязательной коррекции. Расстройства в психической сфере принимают значительное участие в формировании многообразных форм нарушений пищевого поведения при ожирении [2].



Нарушение пищевого поведения является одним из доминирующих факторов в становлении и развитии МС.

Особенности пищевого поведения, мотивации и эмоции тесно связаны между собой и не только играют важную роль в поддержании жизнедеятельности организма, но могут быть пусковыми факторами формирования патологических типов пищевого поведения, которые нередко приводят к развитию абдоминального ожирения, являющимся одним из основных компонентов МС [9].

В настоящее время выделяют три основных типа нарушения пищевого поведения: экстернальное пищевое поведение (прием пищи неосознанно, всегда при виде пищи), эмоциогенное пищевое поведение (гиперфагическая реакция на стресс), выделяют компульсивное пищевое поведение и синдром ночной еды, ограниченное пищевое поведение, когда на фоне строгих диет развивается диетическая депрессия, сменяющаяся периодом переедания, новым интенсивным увеличением массы тела и снижением самооценки. Возникает порочный круг (рис. 4) [10].

Экстернальное пищевое поведение. Повышенная реакция больного не на внутренние стимулы к приему пищи, такие как чувство голода, наполнение желудка, а на внешние стимулы (накрытый стол, принимающий пищу человек, реклама пищевых продуктов). Тучные люди с экстернальным пищевым поведением едят вне зави-

симости от времени последнего приема пищи. Определяющее значение имеет доступность продуктов (передача «за компанию», перекусы на улице, избыточный прием пищи в гостях, покупка излишнего количества продуктов).

Прием пищи носит неосознанный характер

У людей с нормальной массой тела повышенная реакция на внешние пищевые стимулы наблюдается в состоянии голода, и степень ее прямо пропорциональна интервалу между приемом пищи, зависит от ее количества и состава.

У больных ожирением основой реагирования на стимулы к приему пищи является не только повышенный аппетит, но и медленно формирующееся неполноценное чувство насыщения. Появление сытости запаздывает по времени и ощущается как механическое переполнение желудка.

Ограничительное пищевое поведение – это избыточные пищевые самоограничения и бессистемные строгие диеты.

Периоды ограничительного пищевого поведения сменяются периодами переедания. Эмоциональная нестабильность, возникающая во время строгих диет, называется «диетической депрессией» и приводит к отказу от дальнейшего соблюдения диеты, новому интенсивному набору массы тела и рецидиву заболевания. У пациента формируется чувство вины со снижением самооценки.

Периоды пищевого вознаграждения сменяются периодами пищевого наказания, и возникает порочный круг.

Эмоциогенное пищевое поведение, или гиперфагическая реакция на стресс, эмоциональное переедание, «пищевое пьянство» (Шелтон).

Стимулом к приему пищи является не голод, а эмоциональный дискомфорт: человек ест не потому что голоден, а потому что беспокоен, тревожен, раздражителен, подавлен, обижен.

Эмоциогенное пищевое поведение может быть представлено двумя подтипами: пароксизмальной формой (компульсивное пищевое поведение) и синдромом ночной еды (переедание с нарушением суточного ритма приема пищи). Модификация пищевого поведения с синдромом ночной еды является наиболее трудно корригируемой при лечении абдоминального ожирения.

Компульсивное пищевое поведение встречается у 50% тучных больных.

Повторяющиеся эпизоды переедания характеризуются следующими признаками:

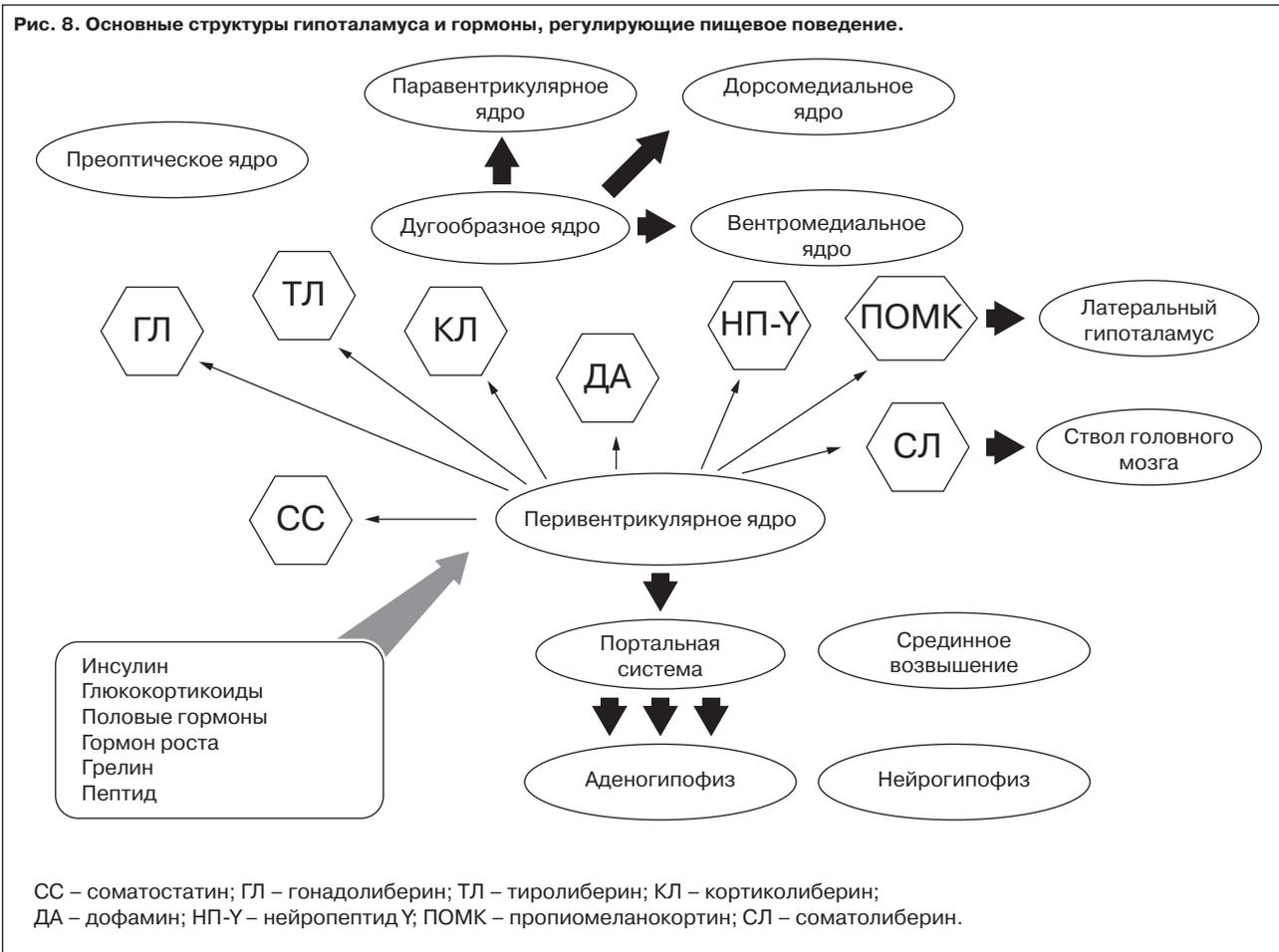
1. Переедание в ограниченные периоды времени, длящиеся не более 2 ч, с количеством съеденного очевидно больше обычного.
2. Ощущение потери контроля над приемом пищи, возникающее во время переедания.
- Эпизоды переедания должны сопровождаться тремя любыми из следующих признаков:
 1. Более быстрый, чем обычно, прием пищи.
 2. Прием пищи до ощущения неприятного переполнения желудка.
 3. Прием больших количеств пищи без чувства голода.
 4. Переедание в одиночестве из-за стыда перед окружающими.
 5. Ощущение отвращения к себе, депрессивное состояние или чувство вины из-за переедания.

Присутствует четкое состояние дистресса из-за подобных перееданий.

Частота эпизодов резкого переедания – не менее 2 раз в неделю на протяжении полугода.

Состояние не соответствует критериям нервной анорексии или нервной булимии.

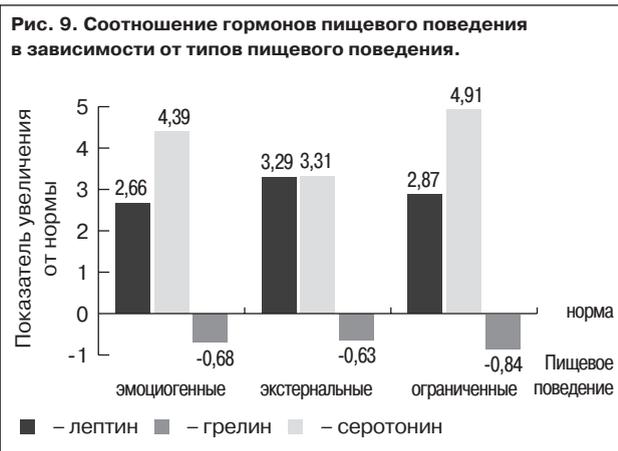
Причинами становления неправильного пищевого поведения могут быть генетические нарушения, наследственная дисфункция церебральной системы, психологические особенности личности больного, высокая социальная ориентированность, повышенная стрессодоступ-



ность, уменьшение стрессоустойчивости, склонность к эмоциональным перенапряжениям, повышенная возбудимость в социальной среде, серотонинергическая недостаточность, дисбаланс гормонов, ответственных за чувство голода и чувство насыщения (рис. 5) [47].

По современным представлениям в настоящее время известны следующие гормоны пищевого поведения – обладающие орексигенным эффектом (увеличивающие

потребление пищи): норадреналин (α_2 -рецепторы), нейропептид Y, В-эндорфин, соматолиберин, галанин, грелин, соматостатин и обладающие анорексигенным эффектом (уменьшающие потребление пищи): норадреналин (α_2 -, β_2 -рецепторы), серотонин, холецистокинин, меланоцитстимулирующий гормон, кортиколиберин, лептин, энтеростатин, тиреолиберин, глюкагон, вазопрессин, бомбезин (табл. 2).



В формировании пищевых пристрастий человека принимают участие многие гормоны пищевого поведения, в частности лептин, грелин, серотонин. При нарушении их соотношения формируется атипичное пищевое поведение [39].

Лептин является полипептидом. Секретируется адипоцитами (жировая ткань), плацентой, слизистой оболочкой дна желудка, скелетными мышцами, эпителием молочных желез. По своей структуре он близок к первому классу цитокинов [11, 17]. Подавляет чувство голода и секрецию инсулина, вызывает инсулинорезистентность скелетных мышц и жировой ткани, усиливает термогенез. Является регулятором энергетического обмена.

Нарушение действия лептина при ожирении может быть ведущим фактором в развитии инсулинорезистентности и нарушения метаболизма жира и глюкозы [45, 46].

Первоначально представлялось, что основная роль лептина заключается в предотвращении развития ожирения посредством регуляции потребления пищи и термогенеза на уровне гипоталамуса. Позднее было показано, что хотя лептин и влияет на гипоталамические функции, при переизбытке он не может предотвратить развитие ожирения.

Большое количество исследований подтвердило предположение, что ведущей функцией лептина является предотвращение липотоксикоза в периоды переизбытка, т.е. эктопического отложения липидов в тканях, в норме не депонирующих жир [45, 46]. Таким образом, было показано, что лептин является антистеатогенным гормоном, который регулирует внутриклеточный гомеостаз жирных кислот, предохраняя от развития липотоксикоза. При нарастании массы тела происходит прогрессивное повышение секреции лептина, гиперлептинемия, которая противодействует отложению триглицеридов в тканях, не адаптированных к запасанию жира.

Причины лептинорезистентности

У больных с нарушенным пищевым поведением на фоне МС вместо ожидаемого снижения уровня лептина наблюдается его повышение.

Парадоксальный результат связан с развитием лептинорезистентности, среди причин которой выделяют:

- нарушение проникновения лептина через ГЭБ;
- аномалию в структуре белка-носителя лептина;
- аномалию гипоталамических рецепторов, чувствительных к лептину.

Грелин – это гормон пептидной природы, включающий 28 аминокислотных остатков. Он отвечает за появление чувства голода, вырабатывается желудком и тонкой кишкой и поступает в кровеносное русло [22, 23]. Он способен преодолевать ГЭБ, воздействуя на гипоталамус [19, 23, 34]. Непосредственно перед приемом пищи уровень грелина в крови возрастает, возникает ощущение голода. Появление чувства голода связано с воздействием грелина на гипоталамус. Повышенный уровень грелина в организме вызывает активацию ферментов, отвечающих за отложения жира, и уменьшает потребление уже имеющихся жировых отложений, таким образом стабилизируя их [43].

Роль лептина и грелина описана Альтманом в 2002 г. и сводится к механизмам, показанным на рис. 6 [16].

Грелин, секретируемый клетками желудка, поначалу был известен как мощный стимулятор продукции гормона роста. Усиление секреции соматотропного гормона осуществляется с помощью прямого воздействия на клетки аденогипофиза, а также через стимуляцию нейронов, продуцирующих соматолиберин.

Установлено, что грелин сигнализирует о голодании, способствуя увеличению приема пищи и, соответственно, массы тела, т.е. является орексиогенным гормоном.

Реципрокные взаимоотношения лептина и грелина проявляются на уровне нейронов гипоталамуса, имеющих к ним специфические рецепторы. При стимуляции аркуатных ядер гипоталамуса нейроны, содержащие нейропептид Y, усиливают аппетит, а нейроны, содержащие проопиомеланокортин, снижают.

Нейропептид Y, продуцируемый аркуатными ядрами гипоталамуса, являясь мощным стимулятором аппетита, взаимодействует с периферической нервной системой (преимущественно парасимпатическими отделами).

Лептин подавляет активность нейропептид-Y-содержащих нейронов и стимулирует проопиомеланокортинсодержащие нейроны. А грелин обладает противоположным действием. Продукция грелина у человека резко возрастает перед приемом пищи и снижается после еды, максимальный пик отмечается в ночное время.

Источником синтеза грелина помимо желудка является гипоталамус [16].

Реципрокные отношения этих гормонов у больных с МС нарушены. Высокому уровню лептина соответствует высокий уровень грелина.

Нарушение типов пищевого поведения связано с серотонинергической недостаточностью (психостимулирующий эффект).

Серотонин – важный компонент формирования патологических типов пищевого поведения.

Серотонин (5-гидрокситриптамин – 5-НТ) – биогенный амин, образующийся из аминокислоты триптофана путем ее гидроксирования и декарбоксации.

Значительное количество серотонина содержится в энтерохромаффинных клетках кишечника, ЦНС, преимущественно в гипоталамусе и среднем мозге, тромбоцитах, меньшее количество – в лаброцитах, тучных клетках, надпочечниках.

Во всех органах и тканях серотонин находится как в свободной, так и связанной с АТФ, белками плазмы, субклеточными структурами форм. В организме отмечаются циркадный и сезонный биоритмы в содержании серотонина.

Серотонин оказывает влияние на нервную деятельность, вызывает сокращение гладкой мускулатуры кишечника, матки, бронхов, а также сужение сосудов.

В основе реакции организма на серотонин лежат центральные, миотропные, ганглионарные, рефлекторные эффекты.

Еще серотонин называют гормоном удовольствия, велься.

Так, дефицит серотонина может привести к пагубным пристрастиям:

- повышению аппетита (пищевому пьянству),
- алкоголизму,
- табакокурению,
- наркомании,
- токсикомании,
- депрессии,
- утрате контроля над агрессивностью.

В патогенезе развития абдоминального ожирения помимо генетически детерминированной предрасположенности ведущую роль играет пищевое поведение и регуляция пищевого поведения на уровне ЦНС, гипофизарно-гипоталамической системы, где формируются основные кластеры пищевой аддикции.

В 60-х годах XX века эксперты ВОЗ ввели термин «addiction of drugs» (т.е. лекарственная зависимость) для обозначения привыкания к наркотикам и алкоголю. Addictus – это юридический термин, которым называют человека «подчиняющегося, осужденного». Метафорически аддиктивным поведением называется глубокая, рабская зависимость от некоей власти, непреодолимой силы, которая обычно воспринимается и переживается как идущая извне – будь то наркотики, алкоголь, сексуальный партнер, пища, деньги, т.е. любая система или объект, требующие от человека тотального повиновения (А.П.Усков, 2000).

Регуляция аппетита представляет собой сложный многокомпонентный механизм, одним из важнейших звеньев которого является реципрокное взаимодействие центра насыщения и центра голода, располагающихся в гипоталамусе (Brobeck, 1946; Bray, 1976; Gallagher, 1981). В последние годы появляется все больше работ, свидетельствующих о том, что сигнал о насыщении запускает сложные реакции гипоталамо-гипофизарной и лимбической систем, часть из которых связана с положительными эмоциями. По мнению А.М.Вейна (1981 г.), существует тесная взаимосвязь психических, эмоциональных и вегетативных процессов, лежащих в основе адаптации организма к различным раздражителям внешней и внутренней среды. В ситуации выработанных семейных стереотипов культа еды при недостатке положительных эмоций человек может использовать прием пищи в качестве компенсаторного способа нормализации эмоционального фона (И.С.Коростелева и соавт., 1994). Переживание становится источником положительных эмоций, вариантом адаптации при неблагоприятных социальных условиях или психическом неблагополучии (Ю.А.Князев, С.Л.Бушуев, 1984; М.А.Гаврилов, 1999; А.В.Ротов, 2000).

Структурно-функциональная связь гипоталамуса и ЦНС осуществляется нервным и гуморальным путем (рис. 5). Эта связь является ареной действия многих регуляторных факторов.

Роль гипоталамуса в регуляции основных функций организма была доказана в 1955 г. американским ученым Гиллемином. В 1969 г. Шелли и Гиллемин показали взаимосвязь гипофизарно-гипоталамической системы посредством нейропептидов и нейрогормонов, за что данная группа ученых получила Нобелевскую премию. Было показано, что каждый клеточный элемент аденогипофиза не является строго специализированным. В одной клетке могут синтезироваться несколько гормонов разнонаправленного действия (рис. 8).

Пищевая аддикция в настоящее время рассматривается с позиции последствий стресса и нарушения регулирующей роли нейрогормонов (нейропептиды), регулирующих пищевое поведение. Реакция на стресс вызывает внутреннюю мотивацию психологической адаптации в условиях стресса и неосознанных способов выхода из стресса, одним из которых наряду с такими, как прием алкоголя, курение, прием наркотиков, является гиперфагическая реакция. Желание сытно поесть, чтобы успокоиться, обусловлено особенностями нашей

Таблица 1. Диагностические признаки депрессивного эпизода

Основные симптомы	Дополнительные симптомы
Пониженное или печальное настроение	Нарушение сна
Утрата интересов или чувства удовольствия	Чувство вины или низкая самооценка Утомляемость или снижение активности Трудности при сосредоточении Возбуждение или заторможенность движений и речи Расстройства аппетита (в том числе и его повышение) Суицидальные мысли или действия Снижение полового влечения

Таблица 2. Регуляторы пищевого поведения

Орексиогенный эффект	Анорексиогенный эффект
Норадреналин-L2	Норадреналин-L1, β_2 -рецепторы
Нейропептид Y	Серотонин
В-эндорфин	Холецистокинин
Соматолиберин	Меланостимулирующий гормон
Галанин	Кортиколиберин
Грелин	Лептин
Соматостатин	Энтеростатин
	Глюкагон
	Тиролиберин
	Вазопрессин
	Бомбезин
	Адипонектин

Таблица 3. Распределение больных по полу и возрасту

Возраст, лет	Общее число пациентов	Мужчины	Женщины
18–29	8	6	2
30–39	10	3	7
40–49	24	9	15
50–60	25	10	15
Всего...	67	28	39

Таблица 4. Гормоны пищевого поведения

Пищевое поведение	Гормоны пищевого поведения, нг/мл		
	лептин	грелин	серотонин
Норма	15–20	22–30	До 0,19
Эмоциогенное	39,9*	96,7*	0,13*
Экстернальное	49,4*	72,9*	0,12*
Ограничительное	43,0*	108,0*	0,16*

* $p < 0,05$.

Таблица 5. Динамика гормонов пищевого поведения до и после уменьшения массы тела

Гормоны пищевого поведения	Норма	ИМТ >30 кг/м ²	ИМТ 28–25 кг/м ²
Грелин, нг/мл	22–30	100±12,6	74±5,6
Лептин, нг/мл	15–20	83,5±0,8	82,4±2,6
Серотонин, нг/мл	До 0,19	0,13±0,02	0,16±0,08

$p < 0,05$.

нервной системы. Известный психофизиолог МГУ С.Исайчев объясняет гиперфагическую реакцию на стресс тем, что в ситуации стресса всю нагрузку на себя берет симпатическая нервная система, а при приеме пищи работать начинает парасимпатическая нервная система, давая «измученным нервам» отдохнуть. Следовательно человек успокаивается.

Однако потребление «вкусных лекарств от депрессии» – жирных и сладких продуктов – ведет к самой настоящей зависимости, активизируя выработку гормона дофамина точно так же, как при приеме наркотиков. Эксперименты доктора Джона Хебеля из Принстонского университета доказали, что нейромедиатор дофамин вызывает не только ощущение удовольствия, но и чувство непреодолимого влечения к любимым лакомствам. Кстати, появление складок только на животе является признаком стрессового набора массы тела, так как стресс приводит к исчезновению жировыделяющих β -рецепторов на передней части живота, и тогда между кожей и мускулами передней части брюшного пресса нарастает поверхностный жир. Причем локализация жира именно на животе происходит из-за повышенного уровня гормона стресса кортизола.

Справиться со стрессом в конечном итоге помогает обильное и частое употребление жирной и сладкой пищи. Возникает так называемая пищевая жажда (J.Wurtman и соавт., 1987).

Эндоканнабиоидная система (ЭКС) является эндогенной сигнальной системой, принимающей участие в поддержании энергетического баланса организма. ЭКС работает центрально и периферически и способствует развитию метаболических изменений, которые приводят к увеличению массы тела и развитию ожирения [18, 24]. Результаты недавних исследований позволили предположить, что абдоминальное ожирение может быть связано с гиперактивностью ЭКС. Ожирение, в частности абдоминальное ожирение, является фактором риска кардиометаболических нарушений, и декомпенсация этих заболеваний часто выступает как фактор риска, требующий стабилизации организма. Жировая ткань является очень метаболически активным эндогенным органом и корректирует уровень биологически активных молекул адипоцитокинов, которые действуют локально и дистанционно. При ожирении развивается состояние, при котором цитокины высвобождаются с избытком, что ведет к негативным метаболическим нарушениям, таким как развитие атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности и гипертонии. Блокада каннабиоидных рецепторов типа 1 (CB_1) блокаторм CB_1 -рецепторов (римонабант) вызывает уменьшение абдоминального ожирения и улучшение некоторых метаболических нарушений, таких как толерантность к глюкозе, уменьшение уровня триглицеридов и инсулина и повышение уровня липопротеинов высокой плотности, холестерина и адипонектина. Кроме того, провоспалительное и проатерогенное состояние снижается в результате уменьшения С-реактивного белка и атерогенного АпоВ-ЛПН. Таким образом блокада CB_1 -рецепторов может потенциально уменьшать абдоминальное ожирение и другие факторы риска, связанные с кардиометаболическими нарушениями [27, 31].

ЭКС включает в себя G-протеин (удвоенный), каннабиоидные тип 1 и тип 2 рецепторы (CB_1 и CB_2), их эндогенные связи (эндоканнабиониды) и ферменты, ответственные за их синтез и разрушение. Эта сигнальная система действует периферически и центрально и вовлекается в цепь физиологических процессов, включающих регуляцию потребления пищи, энергетического обмена и метаболизм липидов. Эти эндоканнабионидные действия влияют на потребление энергии и на другие факторы. Было также предположено, что активность ЭКС повышается при ожирении; повышение активности ЭКС может играть роль в развитии ожирения и возникающих кардиометаболических осложнений [18, 24, 27].

Ожирение, особенно абдоминальное, является главным фактором риска развития сердечно-сосудистых

заболеваний и СД типа 2, т.е. ведущих причин смертности и заболеваемости в США. На протяжении последних 20 лет превалирование ожирения у детей и взрослых в США постоянно увеличивается. Примерно 17% населения имеют повышенную массу тела (по данным 2003, 2004 гг.). Ожирение среди детей и взрослых может быть связано с субклиническими кардиоваскулярными структурными и функциональными изменениями, включая изменение массы сердца, повышенный атеросклероз и эндотелиальную дисфункцию. Абдоминальное ожирение в особенности связано с многочисленными факторами риска, которые включают инсулинорезистентность, дислипидемию, гипертонию, проатерогенные и провоспалительные болезни [33]. Соответственно, терапевтически необходимо уменьшать абдоминальное ожирение, которое может отображать факторы кардиоваскулярного риска. Необходимо понимать роль ЭКС в регуляции энергетического баланса и значительное влияние блокады CB_1 -рецепторов на уменьшение ожирения [24, 27].

Фармакологическая блокада активности CB_1 -рецепторов изменяет энергетический баланс и, соответственно, оказывает положительное влияние на уменьшение факторов риска, связанных с цереброваскулярными нарушениями и СД типа 2, а также на абдоминальное ожирение, дислипидемию, повышенное содержание глюкозы в плазме натощак и инсулинорезистентность.

Действие ЭКС, и периферическое, и центральное, ведет к изменению таких факторов, как энергетический баланс, липогенез, метаболизм глюкозы, и связано с уменьшением кардиометаболических рисков. Эффект римонабанта у больных с ожирением был опробован воздействием на CB_1 -рецепторы [40].

Большое количество CB_1 -рецепторов расположено в ЦНС и также в многих других тканях, таких как печень, поджелудочная железа, адипоциты, клетки ЖКТ и скелетные мышцы. CB_2 -рецепторы первично локализируются в иммунных клетках, а также могут быть в некоторых частях головного мозга и других неиммунных тканях, включая адипоциты. Известно два основных эндоканнабионидов – это анандамид и 2-арахидоноил-глицерол (2-AG, 2-AG) – два наиболее характерных эндоканнабионидов. Анандамид представляет собой амид арахидоновой кислоты и этаноламина, в то время как 2-AG является истинной арахидоновой кислотой. Особенностью эндоканнабионидов в противовес классическим нейротрансмиттерам и гормонам является то, что они не сохраняются, но синтезируются из мембран измененных фосфолипидов. Таким образом, изменение эндоканнабионидного синтеза имеет непосредственное влияние на эндоканнабионидную сигнализацию. В результате синтеза в головном мозге эндоканнабиониды покидают постсинаптические клетки и путешествуют назад через синапсы, активизируя CB -рецепторы в пресинаптических нейронах. Процесс идет так же, как ретроградная система сигнализации, в которой они ингибируют кальциевые каналы и уменьшают освобождение нейротрансмиттеров. Оба процесса являются следствием активации ингибиторов G – протеина. Действие ЭКС – 2-циклический процесс. Первая ступень – эндоканнабиониды захватываются клетками, которые являются промежуточным процессом между анандамидом и 2-AG. Второй шаг – эндоканнабиониды гидролизуются под влиянием специфических гидролаз. Что касается анандамида, то он представляет собой амидгидролазу жирной кислоты и 2-AG – это моноацидглицерол липаза [31, 40].

Регуляция аппетита и поглощение энергии в головном мозге происходят по крайней мере 2 различными путями. Первый – ЭКС усиливает действие вкусовых рецепторов верхнего неба на пищу путем вовлечения мезолимбических путей. Второй – после короткого голодания происходит активация гипоталамуса, что стимулирует аппетит. Вовлечение CB_1 -рецепторов в регуляцию приема пищи доказывается в исследованиях на животных, результаты которых прямо указывают на связь эндоканнабионидов с мозговыми областями гипоталамуса и мезолимбическими путями. Это влияние может быть

блокировано использованием блокаторов СВ₁-рецепторов. Однако у голодающих крыс гипоталамические уровни эндоканнабиноидов повышаются и уменьшаются после приема пищи [31, 33].

Известен ряд веществ, влияющих на пищевое поведение: холецистокинин, лептин, кортикотропин-рилизинг-фактор, эндорфины. Их влияние на потребление пищи различно. Снижение потребления пищи связывают с лептином и холецистокинином, а повышение – с эндогенными опиатами (эндорфинами).

Эндорфин («гормон радости») – представитель группы химических соединений, которые вырабатываются в головном мозге (гипофиз), в эндокринных железах (надпочечники, яичники и семенники) и пищеварительном тракте (включая поджелудочную железу) и обладают способностью уменьшать боль, аналогично опиатам, и влиять на эмоциональное состояние.

Эндорфины были открыты в 70-х годах прошлого века, когда европейские ученые стали исследовать механизмы обезболивающего действия китайской системы иглоукалывания.

Эндорфины являются регуляторами эмоций, вызывают ощущения восторга, удовольствия («эффект парения»), регулируют ассоциативно-диссоциативные процессы в ЦНС, являются регуляторами иммунитета, процессов регенерации, оказывают противодействие стрессовым эффектам: нормализуют уровень артериального давления (АД), частоту дыхания, деятельность пищеварительной системы, выделительную функцию почек, повышают сопротивляемость к инфекциям, оказывают «обезболивание» в экстремальной ситуации борьбы за жизнь с усилением активации мышления.

В конце 80-х годов были обнаружены рецепторы системы эндорфинов. Оказалось, что существуют разные типы рецепторов, при возбуждении которых получались принципиально разные эффекты. Сейчас известно, что опиатные рецепторы расположены в синапсах (зона переключения импульса) других типов: ацетилхолиновых, адреналиновых, дофаминовых, ГАМК и др. Например, возбуждение одних рецепторов вызывало снижение АД, других, наоборот, повышение. Одни сужали спектр входящей от органов чувств информации, другие расширяли вплоть до развития галлюцинаций. Это значит, что эндорфины осуществляют регуляцию «второго уровня» – регулируют деятельность регуляторных систем. По современным данным, они осуществляют контроль над всеми регуляторными системами организма [37].

Недостаточность эндорфинов приводит к депрессии, обострению и пролонгации стресса, обострению всех хронических заболеваний, обострению заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также к ожирению, эндокринным заболеваниям (СД типа 2), заболеваниям органов пищеварения. А также вызывает синдром хронической усталости, реализует генетически детерминированные пагубные пристрастия (наркомания, алкоголизм, «пищевое пьянство», табакокурение).

Энкефалины – нейропептиды с морфиноподобным действием, вырабатываются ЦНС, являются трансмиссерами удовольствия. Контролируют психосоматическое состояние, эмоциональное восприятие и реактивность, иммунную систему, обладают высокой анальгетической активностью, определяют процессы памяти, обучения, аппетита, жажды, сексуальной и моторной активности, регулируют деятельность лимбической, экстрапирамидной системы, играют ключевую роль в патогенезе алкоголизма, наркомании, шизофрении, ожирения, заболеваний органов пищеварения, определяют реакцию на болевые импульсы.

Дефицит энкефалинов реализует генетическую предрасположенность к развитию алкоголизма, наркомании, ожирению, агрессии, дисфории, фобических и навязчивых состояний, истерии, обострению хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы [37].

Таким образом, все удовольствия, получаемые нами, сводятся к выработке в организме эндорфинов. Получение удовольствия содержит в себе чисто физиологиче-

скую основу, если даже удовлетворяется психологическая потребность. Людям, склонным к перееданию, нужна вовсе не еда сама по себе как источник энергии – такое количество пищи, которое потребляется любителями поесть, не нужно и даже вредно. Им нужны эндорфины, которые вырабатываются при еде, чтобы поднять настроение. Переедание является разновидностью токсикологической зависимости. Это дало основание ВОЗ уравнивать наркотическую зависимость с пищевой.

Как голод (недостаток физической энергии) вызывает физическое страдание и физическое бессилие, так и недостаток эндорфинов вызывает душевное страдание, апатию, моральное бессилие.

Пища из всех веществ, доставляющих нам удовольствие, действует наиболее опосредовано и сложно: сначала возбуждаются обонятельные рецепторы, потом интэрорецепторы пищевода и желудка, усваиваемая пища желудком и кишечником пополняет кровь глюкозой, все это стимулирует выработку эндорфинов.

Желудок генерирует 2 вида сигналов насыщения: за счет растяжения и за счет поступления питательных веществ. Информация о степени растяжения желудка передается через вагус в головной мозг. В ответ из клеток головного мозга и некоторых клеток ЖКТ выделяются пептиды, регулирующие потребление пищи. К пептидам, стимулирующим насыщение, относятся холецистокинин, бомбезин, глюкагон и соматостатин. К пептидам, ингибирующим чувство насыщения, относятся эндогенные опиоиды, энкефалины и эндорфины. Соответственно, нарушение в секреции или чувствительности к этим субстанциям приводит к избыточному поглощению пищи и в результате – к ожирению.

Чувство удовольствия, возникающее от приема пищи, четко фиксируется в мозгу, запоминается им и формирует так называемую доминанту – временно господствующий очаг возбуждения в ЦНС. Под влиянием доминанты формируется стереотип поведения – у каждой свой, что также приводит к развитию ожирения.

При изучении больных с МС были обследованы 67 пациентов с абдоминальным ожирением II–III степени в возрасте от 18 до 60 лет, включающих 39 женщин и 28 мужчин (табл. 3).

При исследовании пищевого поведения у данных пациентов было выявлено следующее соотношение типов пищевого поведения:

- эмоциогенное пищевое поведение – 20%;
- экстернальное пищевое поведение – 44%;
- ограничительное пищевое поведение – 36%.

При сравнении типов пищевого поведения и уровня гормонов пищевого поведения отмечено статистически достоверное увеличение цифр лептина и грелина и снижение серотонина при всех трех патологических типах пищевого поведения. Наиболее высокое содержание лептина (49,4 нг/мл) при, соответственно, самом низком уровне серотонина (0,12 нг/мл) выявлено при экстернальном типе пищевого поведения. Максимальное значение грелина (108,0 нг/мл) отмечается при ограничительном типе пищевого поведения (табл. 4) [9].

При сравнении превышения гормонов пищевого поведения относительно нормальных значений видно, что уровень грелина при ограничительном и эмоциогенном типе пищевого поведения значительно превышает уровень лептина при низком серотонине. При экстернальном типе пищевого поведения лептин и грелин увеличены относительно одинаково при по-прежнему низких цифрах серотонина.

Несмотря на заметную разницу между грелином и лептином, они оба повышены относительно нормы, т.е. происходит нарушение реципрокных отношений (рис. 9) [9].

При анализе полученных данных исходного уровня гормонов пищевого поведения у больных с МС среднее значение лептина составило 83,5±0,8 нг/мл, грелина – 100±12,6 нг/мл, серотонина – 0,13±0,02 нг/мл (табл. 5).

При снижении индекса массы тела (ИМТ) до 28–25 кг/м² отмечено статистически достоверное уменьшение содержания лептина, грелина в крови, но достиже-

ния нормальных цифр не отмечено, т.е. они оставались по-прежнему высокими по сравнению с базальным (нормальным) уровнем (см. табл. 5), а содержание серотонина – низким (рис. 10). Парадоксальный результат такого изменения гормонов пищевого поведения, даже после уменьшения массы тела, по-видимому, связан с нарушением реципрокных отношений лептина и грелина.

При повторном исследовании содержания пищевых гормонов в крови после уменьшения массы тела, снижения ИМТ с 30 до 28–25 кг/м² уровень лептина снизился у 75% исследуемых больных, у 18% остался на прежнем уровне (среднее значение составило 82,4±2,6 нг/мл). Кроме того, снизился уровень грелина у 46% обследуемых (среднее значение 74±5,6 нг/мл). Снижение цифр всех двух показателей (лептин, грелин) отмечено у 36% больных. При этом уровень содержания серотонина в крови у всех пациентов оказался ниже нормы (<0,19 нг/мл) при первичном исследовании гормонов пищевого поведения и при контроле их динамики после коррекции массы тела (см. табл. 5).

Таким образом, модификация пищевого поведения – одна из трудно разрешаемых и важнейших задач в лечении больных с МС. Терапевтический подход к таким больным должен быть длительным, комплексным, с привлечением специалистов разного профиля (психолог, кардиолог, эндокринолог, гастроэнтеролог), направленным на коррекцию пищевого поведения с отказом от неправильного пищевого стереотипа. Основная задача врача – формирование у пациента наиболее оптимальной совокупности системы жизненных ценностей и приоритетов.

Литература

1. Бутрова С.А. Ожирение. Глава 2. Метаболический синдром. М., 2004; 44–6.
2. Вознесенская Т.Г. Церебральное ожирение и истощение (клиническое, нейроэндокринологическое и психофизиологическое исследование). Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1990.
3. Вознесенская Т.Г. Ожирение. Глава 9. Типология нарушений ПП и эмоционально-личностные расстройства при первичном ожирении и их коррекция. М., 2004; 236–56.
4. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2004; 2: 1–4.
5. Вознесенская Т.Г., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении. Журн. неврол. и психиатр. 2001; 12: 19–24.
6. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. 2002; 53–76.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. 2004; 8, 44–73, 234–266.
8. Дэниел Г. Бессен, Роберт Кушнер. Избыточный вес и ожирение. М., 2004; 196–207.
9. Звенигородская Л.А., Кучеренко Т.В. Типы пищевого поведения и гормоны пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2007; 1: 24–7.
10. Кассиль В.Г. Пищевое поведение в онтогенезе. Л., 1990; 132–45.
11. Манцорос Х.С. Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека. Междунар. журн. мед. практик. 2000; 9: 57–67.
12. МКБ Х. Раздел Y. Психические расстройства в общей медицинской практике. ВОЗ, 1996.
13. Селиванова А.В., Ракова Н.Г., Федорова М.М. Ожирение и сахарный диабет. Лаборатория. 2005; 1: 12–5.
14. Abizaid A, Lui ZB, Andrews ZB. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. J Clin Invest 2006; 116: 3229–39.
15. Allon B. The stigma of overweight in everyday life: obesity in perspective. Ed. G.A.Gray. Washington: Fogarta Internat. Cent. Series Prevent. Med. 1973; 2 (2): 83–102.
16. Altman J. Weight in the balance. Neuroendocr 2002; 76: 6–131.
17. Barrachina MD, Martinez V, Wang L et al. Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin term food intake in lean mice. J List 1997; 94 (19): 10455–60.
18. Cota D, Tschöp MH. Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? Brain Res Rev 2006; 51: 85–107.
19. Cowley MA, Smith RG, Diano S et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. Neuron 2003; 37: 649–61.
20. Cummings DE. Plasma ghrelin levels after diet – induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med 2002; 346: 1623–30.
21. Cummings D. E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. J Clin Invest 2007; 117 (1): 13–23.
22. Date Y, Kojima M, Nosoda H et al. Ghrelin, a novel growth hormone – releasing acylated peptide, is synthesized in distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. Endocrinology 2000; 141: 4255–61.
23. Date Y, Nakazato M, Murakami N et al. Ghrelin acts in the CNS to stimulate gastric acid secretion. Biochem Biophys Res Commun 2001; 280: 904–7.
24. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. Nat Neurosci 2005; 8: 585–9.
25. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS. Ghrelin inhibits leptin and activation induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T-cells. J Clin Invest 2004; 114: 57–66.
26. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab 2006; 3: 153–65.
27. Engeli S, Bobnke J, Feldpausch M. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. Diabetes 2005; 54: 2838–43.
28. Grove KL, Cowley MA. Is ghrelin a signal for the development of metabolic systems? J Clin Invest 115; 3393–7.
29. Hagg A, Hoch A, Geler F. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocr 2003; 88: 174–8.
30. Kojima M, Nosoda H, Date Y. Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402: 656–60.
31. Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic targets. – Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006; 46; 101–22.
32. Matson CA, Reid DF, Cannon TA, Ritter RC. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. Am J Physiol 2000; 278: 1275–78.
33. Monteleone P, Matias I, Martiadis V. Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa. Neuropsychopharmacology 2005; 30: 1216–21.
34. Nakazato M, Murakami N, Date Y et al. A role for ghrelin in central regulation of feeding. Nature 2001; 409: 194–8.
35. Popovic V, Miljic D, Micic D. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. J Clin Endocrin Metabol 2003; 88: 3450–3.
36. Reaven GM. Banting Lecture: role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 607–1595.
37. Richard W. Nesto, Ken Mackie. Endocannabinoid system and its implications for obesity and cardiometabolic risk. Eur. Heart Suppl 2008; 10: B34–41.
38. Ritter RC. Gastrointestinal mechanisms of satiation for food. Physiol. Behav. 2004; 84: 249–37.
39. Rozin P. Towards a Psychology of food choice. Institut Danone 1998.
40. Sipe J, Waalen J, Gerber A, Beutler E. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). Int J Obes Relat Metab Disord 2005; 29: 755–9.
41. Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. – Gastroenterology 2005; 128: 175–91.
42. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N. Ghrelin strongly stimulates growth hormone (GH) release in humans. J Clin Endocr Metab 2000; 85: 4908–11.
43. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P et al. Ghrelin action in brain controls adipocyt metabolism. J Clin Invest 2006; 116: 1983–93.
44. Tsumoda Y, Yao H, Park J, Ouyang C. Cholecystokinin synthesizes and secretes leptin in isolated canine gastric chief cells. Biochem Biophys Res Commun 2003; 310: 681–4.
45. Unger RH, Orsi L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. FASEBJ 2001; 15: 21–312.
46. Unger RH. Lipotoxic Diseases. Annu Rev Med 2002; 53: 36–319.
47. Van Strien T et al. The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional and external eating behavior. Int J Eating Disord 1986; 2: 188–204.
48. Yalniz M, Babcecioglu IH, Ataseven H. Serum adipokine and ghrelin levels in nonalcoholic steatohepatites. Mediat. Inflamm 2006; 6: 34295.