

*Аникина Н.В., Смирнова Е.Н.*

## Динамика гормонов, влияющих на энергообмен, у женщин с ожирением при снижении массы тела

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь

*Anikina N.V., Smirnova E.N.*

### Dynamics of hormones influencing the power exchange at women with obesity at decrease in weight of the body

#### Резюме

Цель работы: изучить уровень гормонов, влияющих на аппетит и энергообмен, у женщин с ожирением исходно и после снижения массы тела на фоне приема сибутрамина. Материалы и методы: в исследование включено 56 женщин в возрасте 42,9 (36,8;49,3) лет, с ИМТ 34,6 (29,8;37,3) кг/м<sup>2</sup>. Всем пациенткам проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Гормональное исследование включало определение серотонина, лептина, грелина, эндотелина-1, гормона роста. Результаты: у женщин с ожирением выявлена гиперлептинемия, повышенный уровень серотонина, эндотелина-1. Уменьшение массы тела на фоне приема сибутрамина сопровождалось снижением уровня лептина, грелина, эндотелина-1, серотонина. Выводы: у пациенток с ожирением имеются значимо повышенные уровни лептина, серотонина, грелина по сравнению с женщинами нормального веса. Уменьшение веса на 5% от исходного привело к достоверному улучшению уровней эндотелина-1, адипонектина. Применение сибутрамина не оказывает негативного влияния на уровень эндотелина-1 и адипонектина и более эффективно у пациенток с ИМТ менее 35 кг/м<sup>2</sup>. Медленное снижение массы тела связано с высоким уровнем лептина, грелина, серотонина.

**Ключевые слова:** ожирение, серотонин, лептин, грелин, эндотелин-1, сибутрамин

#### Summary

Work purpose: to study level of hormones influencing appetite and a power exchange at women with obesity initially and after decrease in weight of a body against reception sibutramini. Materials and methods: in research 56 women are included in middle age 42,9 (36,8; 49,3) years, IMT 34,6 (29,8; 37,3) kg/sq.m. To all patients clinical, laboratory and tool examination was conducted. Hormonal research, included: definition serotoninini, leptini, ghrelini, endotelina-1, growth hormone. Results: at women with obesity the giperleptinemiya, the raised level serotoninini, endotelina-1 is revealed. Decrease in weight of a body against reception sibutramini was accompanied by decrease in level leptin, ghrelin, endotelina-1, serotonin. Conclusions: in patients with obesity have significantly increased levels of leptin, serotonin, ghrelin compared with women of normal weight. Weight reduction of 5% from initial led to a significant improvement in levels of endothelin-1, adiponectin. The use of sibutramine do not have a negative impact on the level of endothelin-1 and adiponectin and more effectively in patients with a BMI of less than 35 kg/m<sup>2</sup>. Slow weight loss is associated with high levels of leptin, ghrelin, serotonin.

**Key words:** obesity, serotonin, leptin, ghrelin, endothelin-1, sibutramine

#### Введение

В современных условиях проблема патогенеза и лечения ожирения продолжают лидировать в эндокринологии. Доказана гормональная активность адипоцитов, вырабатывающих активные вещества: лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), висфатин, апелин, оментин, васпин, ретинол-связывающий протеин-4 и другие факторы, включая липопротеидлипазу, аполипопротеин Е, факторы комплемента, тканевой фактор, ингибитор активатора

плазминогена-1, протенины ренин-ангиотензиновой систем, ряд из которых могут оказывать влияние на аппетит, насыщение, гомеостаз, увеличение жировой ткани [1,2]. Имеются данные о том, что в формировании ожирения существенную роль играет наследственная дисфункция церебральных систем, регулирующих прием пищи. Одной из таких систем является серотонинэргическая, а дефицит серотонина играет важную роль в развитии ожирения [3]. Непосредственную роль в регуляции аппетита играют такие важнейшие медиаторы энергетиче-

ского обмена, как лептин, грелин, гормон роста. Установлено, что физиологически значимым объектом действия грелина является система регуляции потребления пищи и контроля энергетзатрат [4]. Высокий уровень эндотелин-1 и низкое содержание адипонектина представляют собой современные доказанные прогностические маркеры прогрессирующего развития сердечно-сосудистых осложнений. Для лечения ожирения в России используется сибутрамин, хотя известно неоднозначное мнение кардиологов по поводу его влияния на сосудистые события. Динамика гормонов: лептина, грелина, серотонина, адипонектина, эндотелина-1 под влиянием приема сибутрамина ранее не оценивалась.

Для выяснения влияния снижения веса при приеме сибутрамина на уровень гормонов, влияющих на энергообмен и определяющих степень риска сердечно-сосудистых расстройств, проведено исследование у женщин с избыточной массой тела и ожирением.

## Материалы и методы

Открытое контролируемое сравнительное нерандомизированное исследование динамики массы тела проводилось у женщин с ожирением. Набор в исследование проводился в Клинике эндокринологии и диабета города Перми с 2009 по 2011 гг.

Критериями включения служили: женщины в возрасте от 18 до 65 лет с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> или более 27 кг/м<sup>2</sup> с двумя факторами риска, согласно пациента.

Критерии исключения были: гормональные и органические причины ожирения, сердечная и дыхательная недостаточность, нарушения ритма сердца, инсульт, стенокардия, инфаркт миокарда, окклюзивная болезнь периферических артерий, психические заболевания, тяжелые нарушения функции печени, почек, закрытоугольная глаукома, беременность, лактация.

В исследование было включено 56 женщин в возрасте 42,9 (36,8;49,3) лет с ИМТ 34,6 (29,8;37,3) кг/м<sup>2</sup>, которые составили основную группу. Оценивалось пищевое поведение на основании опросников пищевого поведения (Dutch Eating Behaviour Questionnaire), с анализом дневников самоконтроля питания. Всем пациенткам после включения в исследование было рекомендовано индивидуальное сбалансированное по макронутриентам питание со снижением 400-500 ккал в неделю и расширение физической активности. Расчет калорийности суточного рациона в калориях проводился по стандартным формулам [5]. При отсутствии снижения массы тела в течение 1 месяца на 2 килограмма, назначался сибутрамин (редуксин) по 1 капсуле (10 мг) 1 раз утром в течение 6 месяцев.

Всем пациенткам исходно и после 6 месячного курса сибутрамина проводилось общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Гормональное исследование иммуноферментным анализом включало: определение серотонина с использованием набора Serotonin ELISA Fast Track (80-350 нг/мл), лептина с использованием диагностического набора Leptin ELISA,

DBC(3,7-11,1 нг/мл), определение активности грелина набором реагентов BCM Diagnostics (0-100 нг/мл), адипонектина с использованием набора Human Adiponectin ELISA Biovender, исследование эндотелина-1 диагностическим набором Endotelin (1-21) (0-1 фмоль/мл) Biomedica Gruppe, и определения гормона роста (0 – 13,5 нг/мл).

В качестве группы сравнения были обследованы 14 женщин с нормальной массой тела 25,2 (24,7;25,7) кг/м<sup>2</sup>.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Для статистической обработки результатов были использованы непараметрические методы вариационной статистики (медиана и процентиля) и критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05 ( $p < 0,05$ ). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me (25; 75) (где Me – медиана, 25 и 75 – интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й перцентилей). Сравнение количественных показателей проводили при помощи рангового U-образного критерия Манна – Уитни. При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Для нормально распределенных показателей данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где M – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение.

## Результаты и обсуждение

Анализ дневников самоконтроля питания показал, что у всех 56 пациенток определялось превышение суточной калорийности рациона от 30 до 55% и нарушения пищевого поведения. Эмоциональное пищевое поведение выявлено у 30% женщин, у 32% экстернальное пищевое поведение, у 38% преобладал ограничительный тип.

Показатели изучаемых гормонов у пациенток с ожирением значимо отличались от значений здоровых лиц (табл.1). Выявлено, что исходный уровень лептина почти в 8 раз превышает аналогичный показатель группы сравнения. Исходные уровни эндотелина-1 и серотонина также были выше при ожирении. При разделении референсных значений серотонина по степени снижения: легкая степень снижения 180-230 нг/мл, умеренное снижение 130-180 нг/мл, выраженное снижение – ниже 130 нг/мл, оказалось что женщины с нормальной массой тела имеют легкую степень снижения уровня серотонина [6]. Концентрации грелина, гормона роста по группам не различались.

Нами выявлены корреляции между исходным содержанием серотонина, эндотелина-1 и гормона роста с возрастом ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,001$  и  $r = 0,5$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = 0,5$ ,  $p = 0,001$ ; соответственно). Содержание лептина было сопряжено с антропометрическими показателями: индексом массы тела ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,001$ ), окружностью талии (ОТ) ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,001$ ), соотношением окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,001$ ).

Исходный уровень грелина коррелировал с содержанием эндотелина-1 и гормоном роста ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,001$   $r = 0,5$ ,  $p = 0,001$ ).

Таблица 1. Показатели изучаемых гормонов у женщин с ожирением

Показатели	Основная группа	Группа сравнения	P
Серотонин нг/мл	276,5 (235,8;308,7)	230,7 (170,1;254,6)	0,02
Лептин нг/мл	69,4 (40,0;98,1)	9,5 (3,2;22,3)	0,003
Эндотелин-1 фмоль/мл	0,6 (0,2;0,9)	0,3 (0,25;0,59)	0,04

Таблица 2. Динамика антропометрических показателей через 6 месяцев приема сибутрамина

	Исходно	Через 24 недели	P
Вес, кг	90,5 (85,0; 104,0)	87,5 (79,5; 100,0)	0,000..
ОТ, см	100,5 (93,0; 110,0)	97,0 (89,3; 109,3)	0,000..
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,0 (29,8;37,3)	32,0 (27,0;37,0)	0,000..



Рис.1. ИМТ у женщин с ожирением до лечения



Рис.2. ИМТ у женщин с ожирением через 6 месяцев приема сибутрамина

Все пациентки с ожирением через 6 месяцев приема сибутрамина добились 5% уменьшения массы тела, но клинически значимого снижения ( $\geq 10\%$  от исходной) достигли только 30%. Масса тела и ИМТ в среднем снизились на 4,0 (1,8;8,0) кг, ( $p=0,000..$ ), ИМТ с 34,0 (29,8;37,3) до 32,0 (27,0;37,0) уменьшением ОТ на 3,5 (1,0;7,0) см, ( $p=0,000..$ ), и улучшением индекса ОТ/ОБ с  $0,9 \pm 0,1$  до  $0,8 \pm 0,1$ , ( $p=0,04$ ) (табл.2).

Значительно уменьшилось, число женщин с I степенью ожирения соответственно увеличилось число женщин с избыточной массой тела. Наибольшая эффективность была зарегистрирована у пациенток с ИМТ до 35 кг/м<sup>2</sup>.

Произошла значительная динамика изучаемых показателей у больных, что подтверждает значение этих

гормонов (лептин, грелин, серотонин) в патогенезе ожирения и благоприятное значение даже 5% снижения массы тела для уменьшения риска сосудистых осложнений (эндотелин-1, адипонектин). (рис. 3). Абсолютные показатели даны в таблице 3.

Выявлены статистические зависимости, чем выше у женщин был уровень лептина, тем менее активно снижался вес, уменьшалась ОТ ( $r=0,5$ ,  $p=0,001$ ). Было показано, что гиперлептинемия является фактором неблагоприятного прогноза немедикаментозного снижения веса [7]. Под влиянием сибутрамина, было достигнуто снижение лептина, что в физиологических условиях должно привести ведет к торможению аппетита. В условиях висцерального ожирения и лептинрезистентности, лептин не может влиять на рецепторы гипоталамуса и по-

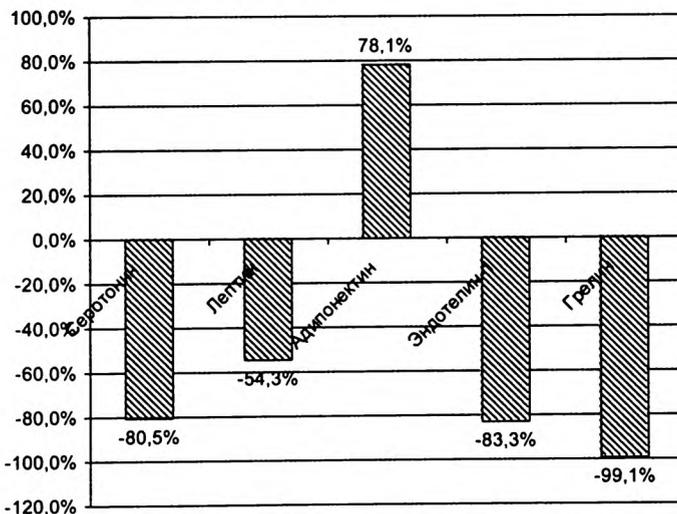


Рис.3. Динамика гормонов через 6 месяцев лечения

Таблица 3. Абсолютные показатели изучаемых гормонов до лечения и через 6 месяцев

	До лечения	После лечения	P
Лептин нг/мл	69,4 (40,0; 98,1)	31,7(24,8;76,0)	0,0004
Серотонин нг/мл	276,5 (235,8;308,7)	222,8 (170,1; 251,9)	0,05
Грелин пг/мл	32,9 (0,3; 67,1)	0,2 (0,1; 37,5)	0,001
Эндотелин-1 фмоль/мл	0,6 (0,2; 0,9)	0,1 (0,1; 0,4)	0,004
Адипонектин мкг/мл	16,0 (14,0; 25,0)	28,5 (16,0; 38,0)	0,003

сылать сигнал о насыщении. Применение сибутрамина у женщин с ожирением приводит к значимому снижению уровня лептина с 69,4 (40,0; 98,1) до 31,7 (24,8; 76,0) нг/мл ( $p=0,0004$ ), что можно рассматривать как уменьшение лептинрезистентности, и возможно восстановлению чувствительности дугообразных ядер, которым принадлежит приоритетная роль в интеграции регулирующих аппетит сигналов, располагаются в области основания гипоталамуса.

Известно, что у пациентов с ожирением содержание грелина гораздо ниже, чем у здоровых, наиболее высокий уровень описан у лиц с нервной анорексией [8]. Уровень грелина сигнализирует о голодании, тем самым, способствуя повышению аппетита. В нашем исследовании у большинства женщин с ожирением грелин при лечении снизился с 32,9 (0,3;67,1) до 0,2 (0,1;37,5)  $p=0,001$ , что привело к снижению аппетита, и массы тела. Однако у 10 % грелин оставался на исходном уровне, у них же, сохранялся высоким и уровень лептина, и наблюдалось наиболее медленное снижение веса тела.

Нами выявлено, что уровень грелина прогрессивно повышается с нарастанием степени ожирения и коррелирует с ОТ и ИМТ, что указывает на участие грелина в формировании абдоминальной формы ожирения. Наши результаты показывают, что чем выше уровень лептина, грелина, тем сложнее снижают вес пациентки.

Под влиянием сибутрамина происходит селективное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина, и соответственно ускоряется наступление и пролонгируется чувство насыщения, что приводит к уменьшению потребления пищи. У наших пациенток произошло достоверное снижение концентрации уровня серотонина, что может являться косвенным подтверждением увеличением его уровня в продолговатом и про-

межоточном мозге, мозжечке, гипоталамусе, и связано с компенсаторным ингибированием синтеза серотонина.

Эндотелин-1 рассматривается как один из основных показателей эндотелиальной дисфункции, которая прогрессирует по мере развития метаболического синдрома. Адипонектин является прогностическим маркером сердечно сосудистых осложнений [9,10]. Снижение индекса массы тела у женщин с ожирением привело к уменьшению уровня эндотелина-1 и увеличению адипонектина, и следовательно к уменьшению риска сердечнососудистых событий. Выявлена связь между концентрацией эндотелина-1 исходно и степенью снижения веса ( $r=0,5$ ,  $p=0,03$ ), чем выше исходно был уровень эндотелина-1, тем медленнее снижался вес.

## Заключение

у пациенток с ожирением имеются значимо повышенные уровни лептина, серотонина, грелина по сравнению с женщинами нормального веса. Уменьшение веса на 5% от исходного привело к достоверному улучшению уровней эндотелина-1, адипонектина. Применение сибутрамина не оказывает негативного влияния на уровень эндотелина-1 и адипонектина и более эффективно у пациенток с ИМТ менее 35 кг/м<sup>2</sup>. Медленное снижение массы тела связано с высоким уровнем лептина, грелина, серотонина. ■

*Аникина Н.В., Смирнова Е.Н., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ГБУ ВПО ПГМА имени академика Е.А.Вагнера Росздрава, г.Пермь; Автор, ответственный за переписку – Аникина Н.В., 614000, г.Пермь, ул. Газеты «Звезда» дом 30 квартира 52, gigabit07@mail.ru, +7 902 47 12 613*

## Литература:

- Ruon J. M., Lihn A. S., Madan A. K. et al. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue // Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab. 2004; Vol 286: E8–E13.
- Saxena A.K., Chopra R. Renal risk of an emerging epidemic of obesity: the role of adipocyte-derived factors // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004; 33: 11-20.
- Братин Е.О., 1991; Смулевич А.Б., 2001; Данилов А.Б., 2003; Millan M.I., 1994.
- Tucci S.A., Rogers E.K., Korbonits M, Kirkham T.C. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. Br J Pharmacol. 2004; 143: 520-533.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition.-Published by the American Psychiatric Association Washington DC. October 1 1996; 729-731.
- Головная боль напряжения. – Пермь: СПУ-МиГ; 2008.
- Л.А. Завражных, Е.Н.Смирнова Значение психологических характеристик пациента для эффективного лечения метаболического синдрома. Клиницист. 2011; 3: 49-54.
- Edward E., Mason M.D. Ghrelin. IBSR. Newsletter Summer 2002; 17(2): 45.
- Ouchi N., Kihara S., Arita Y. Et al Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte – derived plasma protein adiponectin. Circulation 1999; 100: 2473-6.
- Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S. et al Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003; 23: 85-89.