

РОЛЬ ГРЕЛИНА И ЛЕПТИНА В РЕГУЛЯЦИИ МАССЫ ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Е.В. КОРНЕЕВА

ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры»
 пр.Ленина, д.1, г.Сургут, Россия, 628412, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

Аннотация. Многообразие метаболических функций белковых гормонов лептина и грелина определяет различие терапевтического подхода к лечению больных с метаболическим синдромом. В данной работе представлены результаты исследования уровня лептина и грелина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом. Выявлено, что гиперлептинемия наблюдалась у 20,2% больных, при этом чаще у женщин с ожирением II и III степени, чем у мужчин. Лептинорезистентность также чаще встречалась у женщин, чем у мужчин на 36,4%. Однако соотношение лептин/ИМТ на фоне соблюдения рекомендаций по лечению метаболического синдрома у мужчин снижалось в 2,1 раз быстрее, чем у женщин. Высокие уровни грелина сохранялись у пациентов с метаболическим синдромом на фоне ожирения III и IV степени после приема пищи. У данных больных интенсивность снижения уровня грелина была пропорциональна времени. При этом скорость опорожнения желудка была замедлена, и ощущение сытости не наступало. Это способствовало увеличению количества принимаемой пищи и росту массы тела за счет жировой ткани, продуцирующей высокие уровни лептина. Сохраняющиеся высокие уровни грелина и лептина в сыворотке крови у тучных пациентов значительно затрудняют выбор терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, лептин, лептинорезистентность, грелин.

ROLE OF THE GHRELIN AND THE LEPTIN LEVELS IN THE REGULATION OF BODY WEIGHT IN THE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

E.V. KORNEEVA

Surgut State University, Lenina, 1, Surgut, Russia, 628412, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

Abstract. The variety of metabolic functions of protein hormones - leptin and ghrelin - determines the difference in the therapeutic approach to the treatment of patients with metabolic syndrome. This paper presents the results of a study of the leptin and ghrelin levels in serum of patients with metabolic syndrome. It was revealed that hyperleptinemia was observed in 20.2% of patients with the most obese women II and III than in men. Leptin resistance is also more common in women than in men by 36.4%. However, the ratio of leptin / BMI against compliance with the recommendations for the treatment of metabolic syndrome in men decreased by 2.1 times faster than that of women. Ghrelin levels remained high in patients with the metabolic syndrome by obesity III and IV degree after ingestion. In these patients the strength of lowering the ghrelin level is proportional to time. The rate of gastric emptying was delayed, and the feeling of satiety did not come. This has contributed to an increase in the amount of food intake and body weight gain at the expense of adipose tissue, producing high levels of leptin. The continued high drop of ghrelin and leptin in serum of obese patients significantly impede range of therapeutic interventions.

Key words: metabolic syndrome, obesity, the leptin, leptin resistance, the ghrelin.

Энергетический обмен регулируется множеством центральных и периферических медиаторов. Такие белковые гормоны, как лептин, грелин оказывают антагонистическое и синергическое воздействие на центры голода и насыщения [1].

Как известно, гормон лептин преимущественно секретируется адипоцитами белой жировой ткани. Уровень лептина коррелирует с размерами адипоцитов. Основное центральное действие (подавление секреции нейропептида-Y) лептина заключается в подавлении аппетита и увеличении энергетических затрат. При прямом воздействии лептина на вкусовые клетки развивается торможение пищевого поведения. Развитие лептинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом (МС) связывают с возможным нарушением переноса гормона транспортными белками или растворимыми рецепторами лептина через гематоэнцефалический барьер, что приводит к нарушению взаимодействия лептина с рецепторами голода и насыщения. Не исключен дефект гена рецепторов лептина, что также может приводить к развитию лептинорезистентности. При ожирении развивается относительная резистентность гипоталамуса к действию лептина, в результате этого уровень лептина в сыворотке крови повышается. При этом действие

лептина на периферические ткани сохраняется, что свидетельствует о селективной лептинорезистентности при нарушенном суточном ритме его секреции [1].

Открытый в 1999 г. гормон грелин, является орексиновым гормоном, который секретируется в желудке и обладает широким спектром действия. Известно, что грелин стимулирует секрецию гормона роста, пролактина и адренкортикотропного гормона, влияет на сон и поведение, повышает аппетит, увеличивает уровень глюкозы в крови. Грелин активирует нейроны гипоталамуса и аркуатных ядер, что приводит к положительному энергетическому балансу благодаря стимуляции потребления пищи и снижению утилизации жира. *Рецептор грелина* (GhRL) связан с белком G и имеет 3 полиморфизма (Arg51Gln, Leu72Met (rs696217), и Gln90Leu (rs4684677)). Было замечено, что носители гетерозиготного варианта полиморфизма Leu72Met имели достоверно более высокий ИМТ, ожирение развивалось в более раннем возрасте, риск развития МС был достоверно высок [5].

У здорового человека уровень грелина повышается перед едой и быстро снижается после приема пищи. Имеются исследования, что у тучных людей постпрандиальное снижение грелина отсрочено по времени, что способствует

развитию ожирения [6].

Цель исследования – изучение динамики уровней лептина и грелина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом на фоне лечения.

Материалы и методы исследования. Проведено клиническое исследование 248 женщин и мужчин в возрасте 18-40 лет в течение трех лет. Диагноз «Метаболический синдром» устанавливался согласно Рекомендациям экспертов ВНОК (2009 г.). Критерии исключения: наличие онкологических заболеваний. Контрольную группу представляли 65 здоровых человек, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе - Югре, из них 31 мужчина и 34 женщины, средний возраст которых составил 30,84±0,90 и 29,65±0,54 года, соответственно. В первую клиническую группу включили 46 женщин с МС, не принимавших лечение (средний возраст – 30,62±0,89 лет). Во вторую группу – 48 женщин с МС, принимавших лечение (средний возраст – 31,23±0,85 лет). В третью группу – 42 мужчины с МС, не принимавших лечение (средний возраст – 36,21±0,46 лет). В четвертую группу – 47 мужчин с МС, принимавших лечение (средний возраст – 35,42±0,38 лет). Определение концентрации грелина и лептина в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе

“Arthitect” (США) с использованием реактивов фирмы “Abbot” (США). Уровень грелина в сыворотке крови оценивали натощак после 12 часового голодания и через 2 часа после пищевой нагрузки в среднем на 400-500 ккал. Референтные значения уровня лептина в сыворотке крови составили, 2,60-6,40 нг/мл, грелина – 0-100 нг/л.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 7,0 for Windows. Для оценки зависимости между количественными параметрами рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона. Для оценки достоверности изменений показателей на фоне лечения применялись критерии Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. У женщин и мужчин контрольных групп концентрации лептина, грелина в сыворотке крови были в пределах нормы.

Таблица 1

Показатели концентраций лептина, грелина в сыворотке крови у обследованных групп, (M ± m), (min-max)

Параметры Группы	Лептин, нг/мл		Грелин, нг/мл	
	Исходно	Через 3 года	Исходно	Через 3 года
Контрольная группа (женщины)	6,69±0,03	5,62±0,04	39,54±0,45 12-68	42,35±0,23 23 - 79
I клиническая группа	36,72±0,15	42,50±0,05	56,05±10,03 26 - 158	65,51±10,02 19-176
II клиническая группа	29,40±0,25	19,05±0,03	48,65±11,05 31-164	36,31±12,04 22-149
Контрольная группа (мужчины)	7,52±0,25	6,02±0,01*	23,04±0,01* 36-64	18,03±0,02 22-73
III клиническая группа	27,44±0,45	33,07±0,05	57,30±11,02 38-179	77,35 ±12,03 26-167
IV клиническая группа	29,34±0,02	16,75±0,05	61,54±20,02 31-166	53,06±10,02 18-115

Примечание: p<0,001 – в сравнении с контрольной группой

Гиперлептинемия была выявлена у 37 человек клинических групп (20,2%), из них у 22 (59,5%) женщин и у 15 (40,5%) мужчин. Средние значения лептина в сыворотке

крови представлены в таблице 1. У пациенток I и II клинических групп средние значения лептина превышали в 5,5 раз и в 4,4 раза средние значения у женщин контрольной группы. Средние значения лептина у пациентов III и IV клинических групп превышали исходный показатель у мужчин контрольной группы в 3,7 и 3,9 раз, соответственно. Концентрация лептина в сыворотке крови у пациенток I и II клинических групп в отличие от пациентов III и IV клинических групп превышала на 4,67 нг/мл (14,1%).

За время наблюдения количество пациентов с гиперлептинемией стало больше на 0,6%. При этом в I и III клинических группах увеличилось количество пациентов с повышенным уровнем лептина в сыворотке крови на 3,2% (5 чел.) и 4,8% (2 чел.), в отличие от пациентов II и IV клинических групп, у которых при соблюдении рекомендаций нормализовались данные показатели у 2 (5,3%) женщин и у 4 (8,5%) мужчин (рис. 1).

При анализе соотношения лептина и ИМТ было выявлено превышение в 6,5 раз среди пациенток I клинической группы по сравнению с контрольной группой, и на 40% больше, чем у пациенток II клинической группы. У мужчин III и IV клинических групп исходный уровень соотношения лептин/ИМТ превышало на 3,7% уровень данного показателя у пациентов контрольной группы. Показатель лептин/ИМТ у женщин I клинической группы до начала наблюдения был выше, чем у мужчин III клинической группы на 36,4%, и за время наблюдения данное соотношение увеличилось на 28,1%. У пациентов II и IV клинических групп среднее значение показателя лептин/ИМТ снизилось на 26,7 и 55,2%, соответственно. При этом у мужчин данный показатель снизился в 2,1 раз больше, чем у пациенток II клинической группы на фоне выполнения рекомендаций (рис. 2).

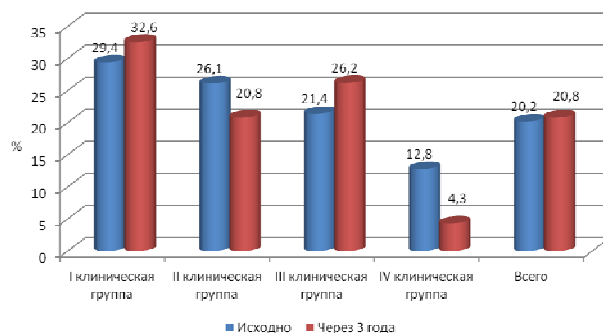


Рис. 1. Распространенность гиперлептинемии среди клинических групп

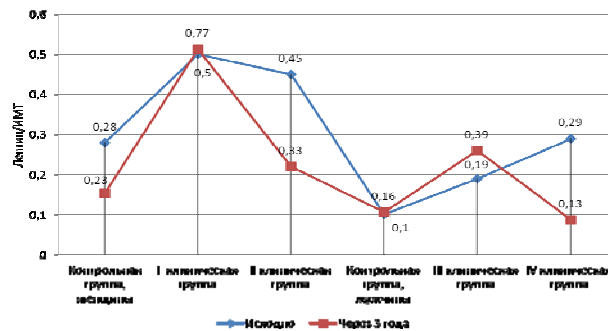


Рис. 2. Динамика показателя соотношения уровня лептина в сыворотке крови и ИМТ среди обследованных

Для оценки насыщения был проведен анализ концентрации грелина в сыворотке крови у всех обследованных утром после приема пищи. Средние значения уровня грелина у мужчин и женщин контрольных групп соответствовали референтному интервалу (табл. 1). У пациентов с проявлениями МС средние значения концентрации грелина имели широкий диапазон (табл. 1). У пациентов с МС при избыточным весе, I степени ожирения преобладали низкие значения концентрации грелина, что свидетельствовало о достаточном насыщении принятой пищи. У пациентов с ожирением II и III степени, как компонентом МС, концентрации грелина в сыворотке крови были выше референтных значений на 16,2% в I клинической группе, на 25,1% во II клинической группе, на 9,21% в III клинической группе, на 22,9% в IV клинической группе (табл. 2). За время наблюдения количество пациентов с ожирением II степени в I клинической группе стало больше на 2,2% и концентрация грелина в сыворотке крови превышала референтные значения на 24,4%. Пациентов III клинической группы с ожирением II и III степени увеличилось на 4,8% с повышением уровня грелина на 26,4%. Во II клинической группе 5 пациенток (10,4%) снизили свой вес, и уровень концентрации грелина в сыворотке крови снизилась на 13,5%. У двух мужчин IV клинической группы наблюдалось ожирение II степени, при этом уровень грелина снизился на 23,1%.

Таблица 2

Концентрация грелина в сыворотке крови у обследованных в зависимости от степени ожирения (M±m)

	Период исследования	Норма	Избыточный вес	I степень ожирения	II степень ожирения	III степень ожирения
Контрольная группа (женщины)	исходно	39,54±7,45	29,26±5,42	-	-	-
	через 3 года	42,35±5,23	31,35±6,23	50,15±7,24	-	-
I клиническая группа	исходно	56,05±10,03	31,26±9,12	47,39±8,16	92,40±11,54	146,24±11,03
	через 3 года	65,51±10,02	29,17±8,35	51,08±6,55	106,60±8,22	158,00±9,52
II клиническая группа	исходно	29,29±13,01	31,26±9,12	27,40±5,10	123,00±10,51	144,05±8,05
	через 3 года	31,05±8,55	19,17±8,03	21,42±6,48	130,15±6,02	96,05±9,00
Контрольная группа (мужчины)	исходно	19,05±5,04	30,25±3,66	22,05±2,66	-	-
	через 3 года	15,05±1,25	21,05±4,55	25,04±5,05	-	-
III клиническая группа	исходно	19,35±10,02	30,06±3,25	16,18±4,10	110,15±2,35	-
	через 3 года	40,35±7,45	20,52±6,05	11,42±3,40	112,34±6,05	159,35±30,25
IV клиническая группа	исходно	29,34±5,14	31,06±3,06	12,36±2,15	122,15±7,52	137,42±20,55
	через 3 года	17,54±7,06	28,06±3,25	30,25±5,40	48,24±5,05	-

Примечание: p<0,001 – в сравнении с контрольной группой

Заключение. Таким образом, проведенные нами исследования подтверждают литературные данные о корреляции между концентрацией лептина в сыворотке и степенью ожирения. Снижение веса тела на 10% приводит к 53% снижению концентрации лептина. Напротив, 10%-ый набор веса на 300% увеличивает уровень сывороточного лептина [3]. Гиперлептинемия в нашем исследовании наблюдалась чаще у женщин с ожирением II и III степени, что на 14,1% чаще, чем у мужчин. Лептинорезистентность при анализе отношения лептина и ИМТ чаще встречалась также у женщин, чем у мужчин на 36,4%. На фоне соблюдения рекомендаций по лечению МС снижение данного соотношения у мужчин наблюдалось в 2,1 раз быстрее, чем у женщин. Повышенный уровень лептина у таких пациентов может объясняться неспособностью лептина проникать в спинномозговую жидкость и далее к участкам связывания в гипоталамусе, отвечающим за регуляцию аппетита [2].

У большинства исследуемых пациентов уровень грелина в сыворотке крови был в пределах нормы. Высокие уровни

грелина сохранялись у пациентов с МС, имеющих ожирение II и III степени, что свидетельствовало о неполном насыщении во время приема пищи. Это способствовало увеличению количества принимаемой пищи и росту массы тела за счет жировой ткани. По мнению многих исследователей, у пациентов с ожирением снижение уровня грелина в сыворотке крови отсрочено по времени [6]. Экспериментально было подтверждено стимулирующее действие грелина на аппетит и увеличение времени приема пищи [4].

Литература

1. Далантаева Н.С., Пигарова Н.С., Дзеранова Н.С. Центральные механизмы, регулирующие энергетический обмен, и сибутрамин // Ожирение и метаболизм. 2012. №3. С. 33-6.
2. Крапивина Н.А., Артмук Н.В., Тачкова Н.В., Костин В.И. Уровень грелина у женщин молодого возраста с ожирением // Современные наукоемкие технологии. 2005. №4. С. 47-8.
3. Мищенко Т.В., Звенигородская Л.А. Методы коррекции массы тела при абдоминальном ожирении – влияние на гормоны и типы пищевого поведения // Consilium Medicum. 2010. Т. 12. № 12. С. 77-81.
4. Черныш О.В., Мохорт О.В. Вариабельность базальных уровней грелина у лиц с различными нарушениями углеводного обмена при метаболическом синдроме // Ожирение и метаболизм. 2007. №1. С. 30-4.
5. Obrosova I.G. Diabetic painful and insensate neuropathy: pathogenesis and potential treatments // Neurotherapeutics. 2009. Vol. 6. №4. P. 638-47
6. Stirban A., Negrean M., Gating C., Stratmann B., Gawlowski T., Mueller-Roesel M., Kleesiek K., Koschinsky T., Tschöpe D. Leptin decreases postprandially in people with type 2 diabetes, an effect reduced by the cooking method // Horm. Metab. Res. 2008. Vol. 40. №12. P. 896-900

References

1. Dalantaeva NS, Pigarova NS, Dzeranova NS. Tsentral'nye mekhanizmy, reguliruyushchie energeticheskiy obmen, i sibutramin. Ozhirenie i metabolism. 2012;3:33-6. Russian.
2. Krapivina NA, Artymuk NV, Tachkova NV, Kostin VI. Uroven' grelina u zhenshchin molodogo vozrasta s ozhirenim. Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2005;4:47-8. Russian.
3. Mishchenkova TV, Zvenigorodskaya LA. Metody korrektsii massy tela pri abdominal'nom ozhirenii –vliyanie na gormony i tipy pishchevogo povedeniya. Consilium Medicum. 2010;12(12):77-81. Russian.
4. Chernysh OV, Mokhort OV. Variabel'nost' bazal'nykh urovney grelina u lits s razlichnymi narusheniyami uglevodnogo obmena pri metabolicheskom sindrome. Ozhirenie i metabolism. 2007;1:30-4. Russian.
5. Obrosova IG. Diabetic painful and insensate neuropathy: pathogenesis and potential treatments. Neurotherapeutics. 2009;6(4):638-47.
6. Stirban A, Negrean M, Gating C, Stratmann B, Gawlowski T, Mueller-Roesel M, Kleesiek K, Koschinsky T, Tschöpe D. Leptin decreases postprandially in people with type 2 diabetes, an effect reduced by the cooking method. Horm. Metab. Res. 2008;40(12):896-900.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ И НИЗКОЧАСТОТНОЙ ИМПУЛЬСНОЙ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ С ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

А.Т. ТЕРЕШИН*, Д.Е. НЕДЕЛЬКО**, И.Л. ЛАЗАРЕВ***

*Пятигорский государственный НИИ курортологии, проспект Кирова, 30, г.Пятигорск, Ставропольский край, Россия, 357500

**Городская клиническая больница №3, ул. Айвазовского, 97. г. Краснодар, Краснодарский край, Россия, 350040

***МАУЗ «Медицинский центр охраны мужского здоровья», ул. Бруснева, 6/1, Ставрополь, Россия, 355047

Аннотация. Ряд исследователей подчеркивают недостаточную эффективность имеющихся в настоящее время методов лечения хронического простатита. Даже при использовании самых современных физиотерапевтических методик, частота рецидивов достигает 40% в течение первых 1-2 лет. В настоящее время высокоэффективными методами терапии эректильной дисфункции у больных хроническим простатитом являются ударно-волновая и низкочастотная импульсная электротерапия, оказывающие анальгезирующее, антигипоксическое действие. Появление новых физиотерапевтических технологий, основанных на достижениях развития электроники, в частности импульсной электротерапии, позволило приблизить их физические характеристики к физиологическим параметрам, что способствует повышению эффективности применения этого вида электротерапии при хроническом простатите. Однако, в работах отсутствуют патогенетически обоснованные методы комбинированного использования ударно-волновой и низкочастотной импульсной электротерапии ЭД с учетом половой конституции, не разработаны методики и критерии эффективности терапии. Авторы поставили цель – патогенетически обосновать комбинированное использование ударно-волновой и низкочастотной импульсной электротерапии эректильной дисфункции у больных хроническим простатитом с позиций системно-структурного анализа. В результате наблюдения 40 больных доказано, что под влиянием ударно-волновой и импульсной электротерапии у больных хроническим простатитом купируются ведущие клинические синдромы, нормализуется психоэмоциональное состояние, функциональная активность гипофизарно-надпочечниково-тестикулярной системы, клинико-функциональное состояние составляющих копулятивного цикла.

Ключевые слова: хронический простатит, эректильная дисфункция, ударно-волновая терапия, низкочастотная импульсная электротерапия.

CLINICAL AND FUNCTIONAL SUBSTANTIATION OF COMBINED USE OF SHOCK-WAVE AND LOW FREQUENCY PULSE ELECTROTHERAPY IN THE TREATMENT OF THE PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS AND ERECTILE DYSFUNCTION

A.T. TERESHIN, D.E. NEDELKO, I.L. LAZAREV

*Pyatigorsk State Institute of Balneology, Avenue of Kirov, 30, Pyatigorsk, Stavropol, Russia, 357500

**Municipal clinical hospital №3, Str. Aivazovsky, 97. Krasnodar, Krasnodar Krai, Russia, 350040

***Medical Center of male health protection, Str. Brusnev, 6/1, Stavropol, Russia, 355047

Abstract. Some researchers emphasize the lack of effectiveness of the currently available methods of treatment of chronic prostatitis. Using the most modern physiotherapeutic methods, the recurrence rate is 40% during the first 1-2 years. Currently highly therapies for erectile dysfunction in patients with CP are shock-wave and frequency pulse electrotherapy, has analgesic, anti-hypoxic effects. The emergence of new physiotherapy techniques based on the achievements of the development of electronics, in particular pulse electrotherapy allowed to bring their physical characteristics to physiological parameters, thereby increasing the effectiveness of this type of electrotherapy in chronic prostatitis. In the works of pathogenetically substantiated methods of combined use of shock-wave and low-frequency pulse electrotherapy ED considering sex of the patient are absent, methodology and criteria for the effectiveness of therapy have not been developed. The author's objective is pathogenetically justify the combined use of shock-wave and low-frequency pulse electrotherapy in treatment of erectile dysfunction in patients with chronic prostatitis on the basis of system-structural analysis. As a result of observations 40 patients, the authors proved that under the influence of the shock-wave and pulse electrotherapy in patients with chronic prostatitis, the leading clinical syndromes cropped, psycho-emotional state, the functional activity of the pituitary-adrenel-testicular system, clinical and functional state of components of the copulative cycle normalized.

Key words: chronic prostatitis, erectile dysfunction, shock-wave therapy, low-frequency pulse electrotherapy.

Ряд исследователей [1,8,11,14,15] подчеркивают недостаточную эффективность имеющихся в настоящее время методов лечения хронического простатита (ХП). Даже при использовании самых современных физиотерапевтических методик, частота рецидивов достигает 40% в течение первых 1-2 лет [6,8,13]. В настоящее время высокоэффективными методами терапии эректильной дисфункции (ЭД) у больных ХП являются ударно-волновая (УВТ) и низкочастотная импульсная электротерапия (НИЭТ), оказывающие анальгезирующее, антигипоксическое действие [3,4,9]. Появление новых физиотерапевтических технологий, основанных на

достижениях развития электроники, в частности импульсной электротерапии, позволило приблизить их физические характеристики к физиологическим параметрам [4], что способствует повышению эффективности применения этого вида электротерапии при хроническом простатите. Однако, в работах отсутствуют патогенетически обоснованные методы комбинированного использования ударно-волновой и низкочастотной импульсной электротерапии ЭД с учетом половой конституции, не разработаны методики и критерии эффективности терапии.

Цель исследования – патогенетически обосновать