

На правах рукописи

АНИКИНА НАТАЛЬЯ ВАДИМОВНА

КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ
ОЖИРЕНИЯ ЖЕНЩИН С ОЦЕНКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
КОМПЛЕКСНОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь - 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Смирнова Елена Николаевна

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор кафедры
факультетской терапии и эндокринологи ГБОУ ВПО

«Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Екатеринбург

Дмитриев Анатолий Николаевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры
эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО

«Нижегородская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Нижний Новгород

Панова Елена Ивановна

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «30» июня 2016 г в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ГБОУ ВПО «ПГМУ им.академика Е.А.Вагнера» Минздрава России (614000, г.Пермь, ул.Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «ПГМУ им.академика Е.А.Вагнера» Минздрава России по адресу г.Пермь, ул.Петропавловская, 26, с авторефератом на сайтах: vak.ed.gov.ru и www.pdma.ru.

Автореферат разослан « »

2016 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Малютина Наталья Николаевна.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ожирение в настоящее время признается одной из важнейших проблем общественного здравоохранения мира и связанных с ним хронических заболеваний, которые являются основной причиной смертности, заболеваемости, инвалидизации и дискриминации в области здравоохранения [Дмитриев А.Н., 2014, Pickering R.P., 2011]. Ожирение является значимым фактором риска развития сердечно - сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, нарушение фертильности и т.д. [Мельниченко Г.А., 2012, Суплотова Л.А., 2011, Piya, M.K., 2013]. Несмотря на значительное распространение ожирения в популяции и многочисленные исследования патогенеза ожирения, успехи в достижении длительного снижения массы тела незначительны. Известно, что при похудании на 10% и более риск развития сердечно - сосудистой патологии снижается на 9%, сахарного диабета на 44%, смертность от онкологических заболеваний, ассоциированных с ожирением на 40%, общая смертность на 20% [Anandacooparasamy A., 2008]. Тем не менее, установлено, что ряд больных, с ожирением в течение длительного времени имеют стабильные показатели артериального давления, углеводного обмена, липидного обмена без прогрессирования. Это состояние могут называть метаболически нормальное ожирение, неосложненное ожирение, метаболически доброкачественное ожирение, инсулинчувствительное ожирение или ожирение без факторов сердечно-сосудистого риска. Представление о «метаболически здоровом» ожирении еще не оформилось в официальную доктрину, и по имеющимся данным различных авторов, частота выявления подобной группы варьирует в широких пределах от 7-50% [Li S., 2012, Murata, H., 2016].

Основная роль в патогенезе ожирения отводится адипокинам, оказывающим локальное и системное влияние, и играющих разностороннюю роль в регуляции жирового метаболизма. Они оказывают влияние на аппетит, насыщение, гомеостаз жировой ткани. Непосредственное значение в регуляции аппетита играют такие важные медиаторы энергетического обмена, как лептин, грелин, адипонектин [Бирюкова Е.В., 2015, Петунина Н.А., 2013, Delporte C., 2011, Gaillard S., 2007]. В регуляции массы тела задействовано множество эффекторных систем (моноаминов, нейропептидов, опиоидов и др), тесно взаимодействующих между собой как на центральном, так и на периферическом уровнях. Одной из важнейших систем является серотонинергическая, а дефицит серотонина играет роль в развитии ожирения [Далантаева Н.С., 2012, Khorassani F.E., 2015].

Неудача в лечении ожирения во многом связана с нарушением пищевого поведения, когда больные едят не только из-за чувства голода, но и из-за ощущения эмоционального дискомфорта. Нарушения пищевого поведения считаются одним из доминирующих факторов в становлении и поддержании избыточной массы тела и ожирения [Завражных Л.А., 2011, Яблочкина Т.О., 2013].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о гетерогенности ожирения, что не может не влиять на эффективность его лечения.

Степень разработанности темы исследования

Ожирение представляет собой заболевание, связанное с множеством факторов приводящих к нарушениям пищевого поведения, нарушениям всех видов метаболизма и энергетическому дисбалансу [Максимов М.Л., 2013].

В последнее время широко обсуждается термин и фенотип «метаболически здоровое ожирение». Представление о метаболически здоровом ожирении еще не оформилось в официальную доктрину, и по имеющимся данным различных авторов, частота выявления подобной группы варьирует в широких пределах от 7-50% [Li S., 2012, Murata, H., 2016].

Выделение метаболически здорового ожирения в самостоятельный фенотип обострил проблему «парадокса» ожирения и тактики ведения таких пациентов, что требует дальнейшего изучения для принятия адекватного решения этих вопросов.

Неудача в лечении ожирения во многом связана с нарушением пищевого поведения, когда больные едят не только из-за чувства голода, но и из-за ощущения эмоционального дискомфорта. Значимая роль в контроле аппетита и регуляции потребления пищи отводится серотонинергической системе мозга и активно изучается в эксперименте [Лычкова А.Э., 2013]. Нейробиология ожирения становится быстро развивающейся областью исследований, незаменимой для понимания патогенеза заболевания. Применение препарата сибутрамин, являющегося селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели, способствует увеличению чувства насыщения и уменьшению объема принимаемой пищи и, таким образом, уменьшения жировой ткани. Безопасность и эффективность препарата редуксин® изучена в ходе исследования Примавера на российской популяции [Романцова Т.И., 2015]. Окончательно не разработан модуль пациента, эффективно отвечающего на комплексную терапию ожирения, с включением сибутрамина.

На сегодняшний день отсутствуют данные о содержании серотонина при ожирении, его динамики при снижении веса, а также его взаимоотношение с биологически активными веществами, определяющими энергообмен и психо-эмоциональным фоном.

Не установлена связь антропометрических данных при осложненном ожирении и метаболически неосложненной его форме с маркерами кардиоваскулярного риска, уровнем «пищевых» гормонов, психо-эмоциональным статусом. Остается спорным вопрос о лечении метаболически здорового ожирения [Phillips C.M., 2013, Rhee E.J., 2014, Stefan N., 2013].

Цель исследования

Сравнить клинико – лабораторные и психо – эмоциональные характеристики женщин с различными формами ожирения и оценить эффективность комплексного лечения с применением сибутрамина.

Задачи исследования:

1. Оценить метаболическую активность жировой ткани и кардиоваскулярный риск у женщин с различными формами ожирения.
2. Установить взаимосвязь клинических, психо – эмоциональных и метаболических характеристик с уровнем серотонина при различных формах ожирения у женщин.
3. Оценить клинико - лабораторную эффективность комплексной терапии ожирения с включением сибутрамина.
4. Определить клинико – метаболический модуль женщин, эффективно снижающих вес, при комплексной терапии ожирения.

Научная новизна исследования

На основании комплексного исследования уточнено состояние здоровья женщин с различными формами ожирения, детализирована взаимосвязь антропометрических и психо – эмоциональных характеристик с показателями метаболической активности жировой ткани и маркерами кардиоваскулярного риска.

Впервые изучено содержание серотонина крови у женщин с ожирением. Определено его значение для различных форм заболевания и динамика при снижении массы тела. Уровень серотонина крови у женщин с ожирением превышает нормальные значения и не коррелирует со степенью депрессии.

Установлены ассоциации степени ожирения у женщин с уровнем лептина, грелина, серотонина, эндотелина-1, индексом лептин/ адипонектин и низким содержанием адипонектина. Женщины с метаболически осложненным ожирением отличаются крайне высокими уровнями серотонина и грелина. Определены корреляционные отношения биологически активных веществ жировой ткани между собой и с содержанием серотонина. Выявлено нарушение физиологической взаимосвязи уровня лептина и грелина.

Установлено, что женщины с метаболически здоровым ожирением не отличаются по кардиоваскулярному риску от метаболически осложненного состояния, уменьшение у них массы тела приводит к значимому улучшению содержания лептина, эндотелина-1, адипонектина, индекса лептин/ адипонектин.

Женщины с ожирением характеризуются большой частотой депрессивных расстройств, выраженность тревожных проявлений значительно выше при метаболически осложненном ожирении. Ограничительный тип пищевого поведения соответствует клинически выраженной депрессии и клинической тревоге.

Комплексная терапия ожирения с применением сибутрамина привела к достоверному снижению массы тела, что сопровождалось уменьшением уровня лептина, грелина, эндотелина-1, индекса лептин/адипонектин, повышением адипонектина и улучшением психо - эмоционального состояния. У женщин, снизивших массу тела менее чем на 10% за 6 месяцев лечения, отсутствует динамика в гормональных показателях.

Эффективность лечения в 4 раза выше в группе метаболически здорового ожирения и значительно лучше при относительно низком уровне серотонина с его последующем увеличением.

Исследование поддержано ГРАНТОМ РФФИ 14-04-96-027

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены различия в содержании грелина и серотонина у женщин с различными формами ожирения, которые имеют значение для снижения массы тела.

Женщины, с метаболически здоровым ожирением, имеют равный кардиоваскулярный риск с метаболически осложненным состоянием.

Установлена хорошая эффективность комплексной терапии с применением сибутрамина по снижению веса у женщин с различными формами ожирения. Наибольшего успеха достигают женщины с метаболически здоровым ожирением.

Подтверждена необходимость снижения массы тела у женщин с метаболически здоровым ожирением, за счет уменьшения факторов, определяющих высокий риск кардиоваскулярных событий.

Определена необходимость снижения массы тела более чем на 10% у женщин с ожирением, так как меньший процент снижения веса не связан с уменьшением маркеров кардиоваскулярных событий, что требует либо продолжения терапии, либо изменения лечебного комплекса

Установлено значение уровня серотонина крови для прогноза эффективности снижения массы тела при комплексной терапии с применением сибутрамина с микрокристаллической целлюлозой. Уровень серотонина крови не коррелирует со степенью депрессии.

Методология и методы исследования

При выполнении работы использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – пациентки с ожирением. Предмет исследования – оценка эффективности комплексного терапевтического лечения женщин с различными формами ожирения.

Положения, выносимые на защиту

1. Метаболическая активность жировой ткани не зависит от обменных нарушений у женщин с ожирением.

2. Содержание серотонина повышено у лиц с ожирением и ассоциировано с клиническими, гормональными и психо - эмоциональными показателями.

3.Метаболический фенотип ожирения определяет эффективность комплексного лечения с применением сибутрамина у женщин.

Внедрение результатов исследования

Основные положения работы внедрены в практическую деятельность ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 7», ООО «Клиника эндокринологии и диабета» г. Перми и в учебный процесс кафедр внутренних болезней и поликлинической терапии, эндокринологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0» и MicrosoftExcel 7.0 для WindowsXP. Материалы диссертации доложены и обсуждены на I, II, V научно – практических конференциях эндокринологов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2011, 2012, 2015 гг.), международной медицинской научной конференции молодых ученых (Архангельск, 2011 г.), VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013г), в отчете Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы мониторинга безопасности применения препарата редуксин (сибутрамин +МКЦ)-«Весна» (Москва, 2013г), II всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ (Москва, 2014г), на краевых эндокринологических научно – практических конференциях (Пермь 2011, 2012, 2013, 2014гг.). Апробация работы проведена на совместном заседании терапевтических кафедр ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них пять в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 115030310059.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, решенным задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Личный вклад автора в исследование

Основной вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, клиническом обследовании и наблюдении за больными. Обследование и наблюдение за больными проводилось лично в

ООО «Клиника эндокринологии и диабета» г. Перми, там же проводились занятия в «Школе для пациентов с избыточным весом». Процесс забора и приготовления образцов плазмы, осуществлялся автором самостоятельно.

Самостоятельно выполнена статистическая обработка результатов, подготовка публикаций по теме диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 131 машинописных страниц и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 219 наименования работ, в том числе отечественных 122 и зарубежных 97. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 20 рисунками и 2 клиническими наблюдениями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика собственных наблюдений и методы обследования пациентов

Проведено открытое проспективное исследование пациенток с ожирением. Критериями включения в исследование служили: фертильные женщины в возрасте от 18 до 53 лет, индекс массы тела (ИМТ) более 27 кг/м², подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: 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, апноэ.

В исследовании приняли участие 56 пациенток, средний возраст 42,9±9,5 лет и индексом массы тела (ИМТ) 34,6±6,1 кг/м². Были изучены анамнестические данные, клинические, метаболические, гормональные показатели, проведено нейропсихологическое обследование. Пациентки были разделены по наличию осложнений ожирения. За метаболически осложненное ожирение (МО) принимали наличие двух и более признаков метаболического синдрома: абдоминальное ожирение объем талии ≥ 94 см у мужчин и ≥80 см у женщин, повышение триглицеридов ≥ 1,7 ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности ≤ 1,03 ммоль/л у мужчин и 1,29 ммоль/л у женщин, повышение артериального давления ≥ 130/85 мм.рт.ст, повышение глюкозы крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л [IDF, 2005]. За метаболически здоровое ожирение (МЗО) принимали ожирение без признаков МС, допускалось увеличение ОТ более 80 см.

Первая группа представлена 23 женщинами с метаболически здоровым ожирением, вторая группа состояла из 33 пациенток с метаболически осложненным ожирением (МО) (Рис.1). В качестве группы сравнения были обследованы 14 женщин с ИМТ 25,2±1,5 кг/м², без метаболических расстройств.

Все пациентки участвовали в программе снижения веса. Комплексная терапия снижения веса включала: обучение в «Школе больных с избыточной массой тела», индивидуальный расчет суточного калоража, индивидуальная дозированная физическая нагрузка. Для улучшения комплайенса женщин, им предоставлялась возможность регулярного контакта с лечащим врачом: первые 3 месяца каждые 2 недели, затем ежемесячно.

Назначение сибутрамина происходило через 3 месяца от начала программы снижения веса. Препарат применялся согласно инструкции по медицинскому применению в суточной дозе 10 мг. Для контроля безопасности препарата редуксин® и его влияния на сердечно – сосудистую систему, при каждом посещении врача измерялись артериальное давление и частота сердечных сокращений. Побочные эффекты, которые бы вынудили пациенток отменить препарат, отсутствовали.



Рисунок 1. Дизайн исследования.

По факту достигнутого снижения веса, женщины были поделены на 3 подгруппы. Первую подгруппу -1Л - отличного эффекта - составили 12 человек со снижением массы тела более 10% от исходного. Подгруппу 2Л - с хорошим эффектом снижения массы тела $< 10\% - \geq 5\%$ представили 18 женщин и подгруппа 3Л – с удовлетворительным эффектом – состояла из 26 больных со снижением массы тела менее 5% от исходной.

Риск развития сердечно -сосудистых осложнений определяли по шкале PROCAM.

Для выявления нарушений пищевого поведения (ПП) использовался стандартный опросник DEBQ (Dutch Eating Behaviour Questionnaire) [van Strien, T., 1986].

Количественная оценка психологического благополучия проводилась при помощи психометрических методик: опросника депрессии Бека, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина, шкалы Гамильтона для оценки тревоги и депрессии.

Исследование биохимических и гормональных показателей крови проводилось исходно и через 24 недели наблюдения. У всех женщин исследовались показатели: глюкоза крови, холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Исследовали содержание лептина (тест – система ELISA), грелина (набор BCM Diagnostics), адипонектина (набор ELISA), гормона роста (набор DAI), эндотелин-1 (набор эндотелин (1-21)). Рассчитывали коэффициент лептин/адипонектин.

Исследование концентрации серотонина, растворенного в плазме, проводился методом иммуноферментного твердофазного анализа с помощью набора тест – системы ELISA (Serotonin ELISA), Hamburg.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0» и Microsoft Excel 7.0 для WindowsXP. Для статистической обработки результатов были использованы непараметрические методы вариационной статистики (медиана и процентиля) и критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. Для нормально распределенных показателей данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением. 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 процентилей). При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Исследование взаимосвязи количественных признаков проводилось при помощи методов корреляционно-регрессионного анализа и дополнялось непараметрическим методом – расчетом рангового критерия корреляции Спирмена (Spearman).

Результаты исследования и их обсуждение

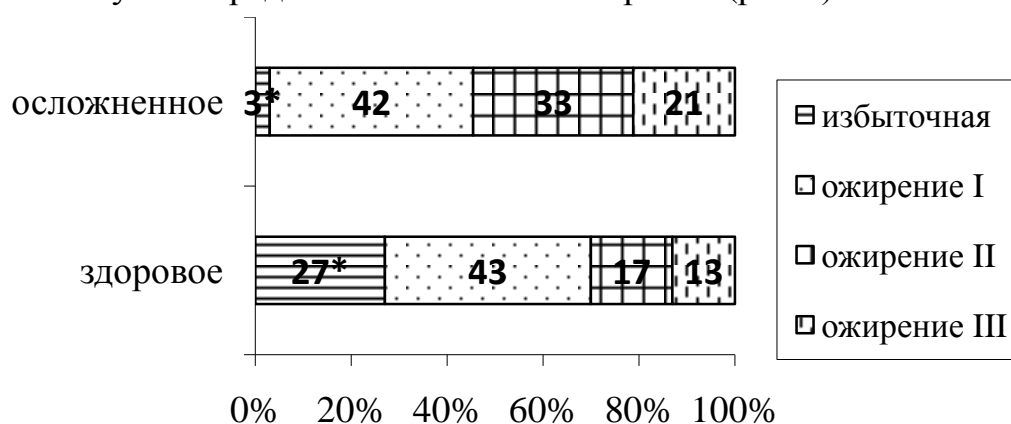
Основная и группа сравнения не отличались по возрасту ($p=0,6$). Выявлены достоверные различия по массе тела, окружности талии, окружности бедер, соотношением окружности талии к окружности бедер (табл.1). Показатель распределения жировой ткани соответствовал глютеофеморальному типу в обеих группах. Женщины в группе метаболически здорового ожирения, не отличались по ОТ, ИМТ от группы метаболически осложненного ожирения. Пациентки 2 группы достоверно имели выше уровни гликемии и липидов крови.

Таблица 1.

Сравнение антропометрических показателей женщин в группах (M±σ)

Параметры	Группа основная n=56	Группа сравнения n=14	p
Возраст, (лет)	42,9±9,5	38,9±4,9	0,6
Масса тела (кг)	94,2±16,3	67,5±6,9	0,00001
ИМТ (кг/м ²)	34,6±6,1	25,2±1,5	0,000002
ОТ (см)	103,1±13,6	75,8±4,1	0,0001
ОБ (см)	121,0±14,0	100,4±5,3	0,00002
ИТБ	0,9±0,1	0,8±0,1	0,01

Пациентки со здоровым ожирением чаще имели I степень ожирения (43%), хотя в 13 % случаев представлена и III ст. ожирения (рис.2).



* различия между выбранными группами при $p \leq 0,05$ по критерию χ^2

Рисунок 2. Степень ожирения в группах женщин с метаболически здоровым ожирением и метаболически осложненным ожирением.

Женщины с ожирением III ст. были значительно старше ($p=0,004$). Выявленная корреляция возраста с показателями холестерина, глюкозы подтверждает сведения литературы об увеличении вероятности развития МС с возрастом [Панова Е.И., 2013].

Уровни адипокинов: лептина, грелина у женщин с ожирением значимо превышали значения группы сравнения (табл.2) и положительно коррелировали между собой и с антропометрическими показателями.

Таблица 2.

Показатели биологически активных веществ в исследуемых группах Me [25;75]

	Основная группа n=56	Группа сравнения n=14	p
Серотонин нг/мл	275,4 (206,7; 297,1)	5,2 (1,0;8,1)	0,000..
Лептин нг/мл	69,4 (40,0; 98,1)	20,0 (18,0;26,1)	0,000..
Грелин нг/мл	32,9 (0,3;67,3)	0,06 (0,02;0,09)	0,000..
Адипонектин нг/мл	16,0 (14,5; 29,0)	25,0 (21,5;26,0)	0,05
Эндотелин – 1 фмоль/мл	0,6 (0,2;0,9)	0,3 (0,25;0,59)	0,04

Содержание серотонина в крови у пациенток с ожирением - 275,4 нг/мл - значительно выходило за референсные значения, превышало показатель группы сравнения (табл.2), он увеличивался при росте ИМТ.

Выявлена положительная корреляция между уровнем серотонина и возрастом ($R=0,5$, $p=0,0008$), ИМТ ($R=0,5$, $p=0,01$), а также ОТ, ОБ ($R=0,5$, $p=0,01$; $R=0,6$, $p=0,0003$, соответственно). Выявлена положительная связь содержания серотонина с уровнем глюкозы натощак ($R=0,3$, $p=0,05$), ХС ($R=0,5$, $p=0,002$), ТГ ($R=0,4$, $p=0,03$), что особенно значимо, так как эти показатели служат независимыми предикторами риска сердечно - сосудистых осложнений.

Средний показатель серотонина в группе женщин с метаболически осложненным ожирением, превышал не только нормальные значения, но и его уровень в группе здорового ожирения (табл.3).

Содержание лептина в крови также было повышено у женщин с ожирением 69,4 (40,0; 98,1) нг/мл против 20,0 (18,0; 26,0) нг/мл группы сравнения (табл. 3). Высокий уровень лептина у больных ожирением предполагает наличие лептинрезистентности. Увеличение ИМТ сопровождается ростом концентрации лептина: при избыточном весе уровень лептина 57,1 (45,5 – 71,9) нг/мл был достоверно ниже, чем при 3 степени ожирения 101,3 (92,8 – 116,3) нг/мл, $p=0,05$.

Таблица 3.

Содержание биологически активных веществ в изучаемых группах Ме [25;75]

	МЗО n=23	ОМО n=33	Группа сравнения n=14	p
	1	2	3	
Серотонин (нг/мл)	202,6 (152;248,8)	297,4 (178;378,7)	5,2 (1,0;8,1)	p1-2=0,000.. p 2-3=0,000.. p 1-3=0,000..
Грелин (нг/мл)	0,3 (0,1;30,5)	58,6 (30,2;74,4)	0,06 (0,02;0,09)	p1-2=0,0005 p 2-3=0,000.. p1-3=0,000..
Лептин (нг/мл)	70,1 (42,7;95,3)	76,9 (42,6;98,4)	20,0 (18,0;26,1)	p1-2=0,8; p 2-3=0,000.. p1-3=0,000..
Адипонектин (нг/мл)	18,0 (15,5;30,5)	16,0 (14,5;26,5)	24,5 (20,0;26,0)	p1-2=0,2 p 2-3=0,01 p1-3=0,006
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	0,6 (0,1;0,9)	0,7 (0,3;0,9)	0,1 (0,1;0,4)	p1-2=0,2 p 2-3=0,2 p1-3=0,1
Лептин /адипонектин	2,8 (2,0;3,3)	4,0 (2,0;6,0)	0,8 (0,7;1,3)	p1-2=0,05 p2-3=0,0005 p1-3=0,008

Повышенная концентрация лептина у больных ожирением связана с гиперлипидемией и степенью ожирения (табл.4). Выявлена корреляция уровня лептина с возрастом ($R=0,4$, $p=0,02$), ИМТ ($R=0,4$, $p=0,001$), ОТ ($R=0,5$, $p=0,0005$), ОБ ($R=0,4$, $p=0,006$), ОТ/ОБ ($R=0,4$, $p=0,005$); ЛПНП ($R=0,6$, $p=0,05$).

Обнаруженные положительные корреляции между содержанием серотонина в сыворотке крови и уровнем лептина ($R=0,4$, $p=0,02$), указывают на однонаправленные изменения этих гормонов при ожирении и, возможно, отражают формирование серотонинрезистентности по аналогии с лептинрезистентностью.

Содержание грелина у пациенток с ожирением $32,9$ ($0,3;67,1$) нг/мл превышает нормальные значения ($0,04 - 25, 0$) и также значимо выше группы сравнения $0,06$ ($0,02;0,09$) нг/мл ($p=0,000..$, табл.3). Повышение грелина соответствует гиперлептинемии ($R=0,7$, $p=0,00..$) и увеличению гормона роста ($R=0,5$, $p=0,0001$), что подтверждает опосредованный стимулирующий эффект грелина на жировую ткань (табл.4).

Таблица 4.

Корреляции уровней биологически активных веществ с лептином и антропометрическими данными ($p \leq 0,05$).

Показатели	эндотелин -1	серотонин	грелин	лептин
Масса тела	0,5	0,5	0,7	
ИМТ	0,3	0,5	0,5	0,4
ОТ	0,4	0,5	0,7	0,5
ОТ/ОБ	0,7	0,6	0,8	0,4
Лептин	0,8	0,4	0,7	-

Нами выявлены положительные корреляции уровня грелина с массой тела, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ ($R=0,7$, $p=0,000..$, $R=0,5$, $p=0,0007$, $R=0,7$, $p=0,000..$, $R=0,8$, $p=0,000..$ соответственно) (табл.4), а также с ЛПНП ($R=0,7$, $p=0,02$), с ТГ ($R=0,5$, $p=0,004$).

Известно, что эндотелин-1 является маркером эндотелиальной дисфункции, которая прогрессирует по мере развития метаболического синдрома [Ковалева Ю.А., 2014, Хасанова, А.Р., 2013]. Однако средний уровень эндотелина-1 в группе женщин с метаболически здоровым ожирением составил $0,6$ фмоль/мл и не отличался от группы женщин с метаболически осложненным ожирением $0,7$ фмоль/л (Табл.3). Также группы не различались по уровню адипонектина, который является прогностическим маркером сердечно - сосудистых осложнений.

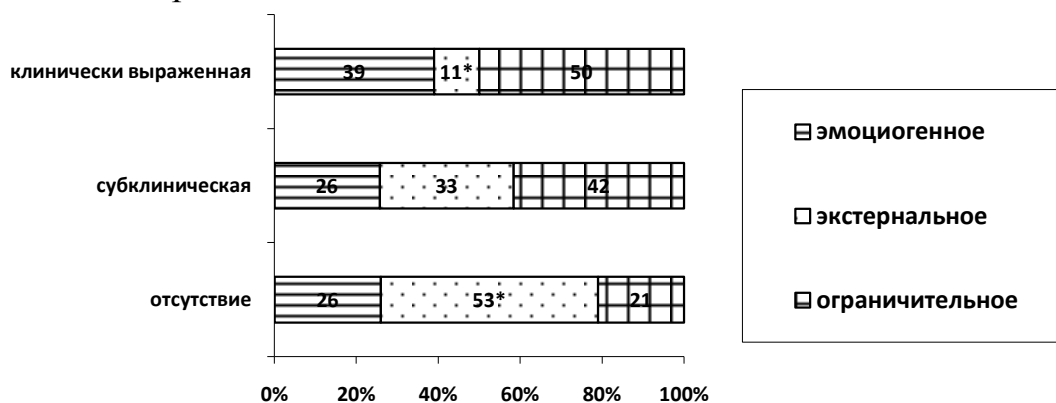
Индекс лептин/адипонектин был значимо ниже в группе женщин с МЗО относительно пациенток с метаболически осложненным ожирением.

В нашем исследовании установлено, что женщины с ожирением без отклонений в метаболических параметрах не отличаются по уровню маркеров сердечно - сосудистых событий от пациенток с метаболическим синдромом (табл.3). Эти данные подчеркивают недостаточность исключения

лабораторных критериев метаболического синдрома для верификации фенотипа метаболически здорового ожирения.

Все наблюдаемые нами женщины, имели нарушения пищевого поведения с одинаковой частотой встречаемости. Нами установлено преобладание ограничительного типа пищевого поведения при клинически выраженной депрессии (рис.3).

Зафиксированы меньшие значения серотонина, грелина в группе женщин, не имеющих депрессии.



* различия между выбранными группами при $p \leq 0,05$ по критерию χ^2

Рисунок 3. Нарушения пищевого поведения у женщин с ожирением, в зависимости от степени депрессии по шкале Бека

Мы не обнаружили ожидаемой корреляции между выраженностью депрессии и уровнем серотонина крови. Более того, у всех наших пациенток присутствовал крайне высокий уровень серотонина по сравнению с группой сравнения. Связь депрессии с ограничительным типом пищевого поведения у наших пациенток объясняется, по-видимому, формированием «ограничительной» депрессии в случаях неоднократных попытках снизить массу тела.

Очевидно, что высокий уровень серотонина не отрицает наличия депрессии, но его содержание в крови не может быть ее маркером. Наши результаты требуют дальнейшего анализа и дополнительного исследования, так как по изучаемому вопросу данные в литературе отсутствуют.

Кроме депрессивных расстройств, определяемых в подавляющем проценте случаев у женщин с ожирением, вне зависимости от метаболических показателей, довольно часто встречались тревожные расстройства. Однако у женщин с метаболически здоровым ожирением значимо чаще отсутствовали явления тревоги, а в группе женщин с ограничительным типом пищевого поведения чаще отмечался показатель высокой тревожности. При утяжелении балла депрессивных расстройств отмечено достоверное увеличение риска неблагоприятных сердечно - сосудистых событий. Выявлены корреляции балла депрессии шкалы Бека с уровнем ЛПОНП ($R=0,4$, $p=0,04$), с уровнем общего холестерина ($R=0,3$, $p=0,04$), с уровнем глюкозы ($R=0,4$, $p=0,005$), со значением ИМТ ($R=0,3$, $p=0,02$).

По шкале PROCAM у 90% пациенток с ожирением риск развития сердечно - сосудистых заболеваний был низкий (менее 10%), а у 10% пациенток средний (до 20%). Выявлены корреляционные зависимости балла по шкале PROCAM не только с антропометрическими, метаболическими характеристиками, но и с уровнем серотонина, эндотелина-1, гормона роста, баллом депрессии по шкале Гамильтона.

По истечению 6 месяцев комплексной терапии у всех женщин наблюдалась положительная динамика антропометрических показателей. После снижения массы тела отмечалось достоверное улучшение психо – эмоциональных показателей, причем показатели по шкале депрессии практически нормализовались, а по шкале тревоги изменения сохранялись, но носили менее выраженный характер.

У женщин в среднем произошло снижение веса на 5 %. Хорошего эффекта (>5%) достигли 54% женщин, в том числе 12 человек вошли в группу отличного эффекта (>10%, рис.4).

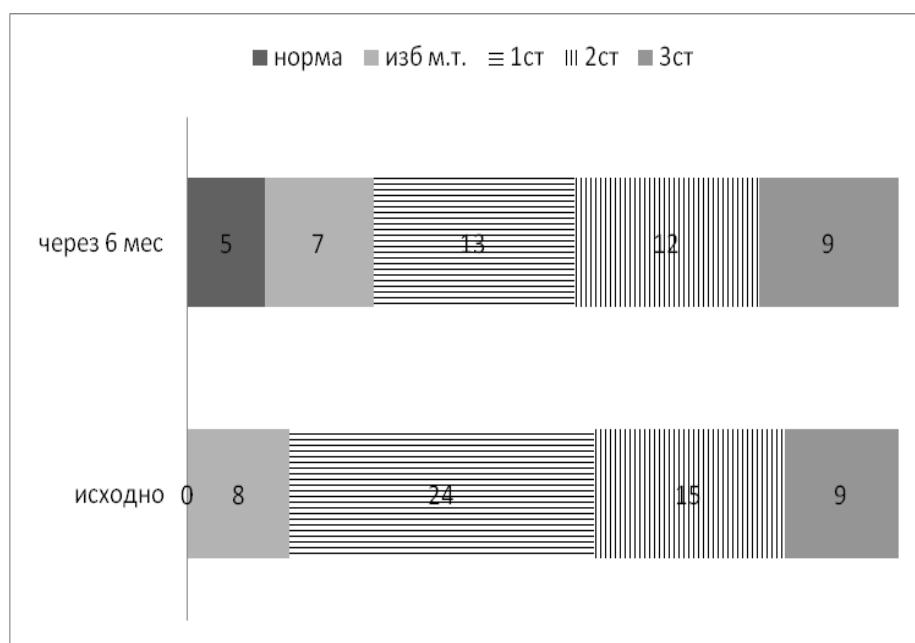


Рисунок 4. Динамика степени ожирения через 6 месяцев лечения

Наибольших успехов в снижении массы тела добились пациентки с метаболически здоровым ожирением: 39% против 9% с метаболически осложненным ожирением. Произошла значимая положительная динамика изучаемых показателей у больных с ожирением: снижение лептина, серотонина, грелина, эндотелина-1, что подтверждает значение этих биологически активных веществ в патогенезе ожирения (табл.5).

Эти изменения были наиболее выражены у женщин с метаболически здоровым ожирением.

Снижение маркеров кардиоваскулярного риска: эндотелина-1 и индекса Л/А свидетельствуют о благоприятном влиянии снижения массы тела на проатерогенные факторы, что проявлялось в первую очередь у пациенток с метаболически здоровым ожирением. Этот факт подтверждает необходимость снижения массы тела и у лиц с метаболически здоровым ожирением.

Таблица 5.

Динамика маркеров кардиоваскулярного риска в основных группах после лечения Me [25;75]

	МЗО n=23	ОМО n=33	p
Адипонектин (нг/мл)	16,0 (10,0;29,0)	19,0 (15,0;29,5)	p =0,8
Адипонектин после лечения	20,0 (18,0;30,0)	16,0 (16,0;20,0)	p=0,05
p с исходным	p=0,04	p= 0,7	
Эндотелин-1 исходно (фмоль/мл)	0,4 (0,1;0,8)	0,7 (0,3;0,9)	p=0,2
Эндотелин-1 после лечения	0,1 (0,09;0,1)	0,4 (0,1;0,4)	p=0,06
p с исходным	p=0,04	p=0,1	
Лептин/адипонектин	2,8 (2,0;3,3)	4,0 (2,0;6,0)	p=0,05
Л/А после лечения	1,9 (1,5;3,0)	1,3 (1,1;2,6)	p=0,2
p с исходным	p=0,01	p=0,09	

Мы проанализировали подгруппы с различным эффектом лечения по исходному состоянию клинических и лабораторных данных.

При сравнении этих подгрупп оказалось, что пациентки, снизившие массу тела более чем на 10% от исходной, были моложе и исходно имели меньшую степень ожирения, а также характеризовались относительно низкими значениями серотонина и грелина крови, чем во второй и третьей подгруппах.

Кроме того, у этих пациенток в динамике произошло уменьшение лептина почти в 2 раза, а грелина и эндотелина-1 практически до нормальных значений и достоверное повышение адипонектина. Выявлено разнонаправленное изменение содержания серотонина в зависимости от степени снижения массы тела (табл.6).

Динамика серотонина в общей группе ожирения показывала снижение его через 6 месяцев лечения. Однако, эффективное снижение веса происходило у

женщин при исходно низком уровне серотонина и затем динамическом его увеличении, то есть проявлялся ожидаемый физиологический эффект сибутрамина.

Таблица 6.

Уровень содержания биологически активных веществ в подгруппах снижения веса после лечения Me [25;75]

	группа 1Л n=12	группа 2Л n=18	группа 3Л n=26	p
	1	2	3	
Серотонин исходно (нг/мл)	201,8 (148,8; 271,5)	284,6 (220,5;451,5)	294,7 (277,0; 353,0)	p 1-2=0,03 p1-3=0,00.. p 2-3=0,6
Серотонин после лечения	229,1 (169,9; 290,1)	200,7 (160,1;243,3)	240,3 (196,2;256,2)	p 1-2=0,6 p1-3=0,7 p 2-3=0,1
p с исходным	p=0,04	p=0,6	p=0,1	
Грелин исходно (нг/мл)	0,3 (0,1; 0,9)	47,4 (0,3; 72,8),	59,9 (0,4;73,4)	p 1-2=0,03 p 2-3=0,9 p 1-3=0,03
Грелин после лечения	0,1 (0,0;0,1)	15,3 (0,2;68,3)	42,6 (8,7;55,8)	p 1-2=0,1 p 2-3=0,6 p 1-3=0,06
p с исходным	p=0,005	p=0,5	p=0,07	
Лептин исходно (нг/мл)	53,3 (40,0;71,2)	45,5 (40,2; 80,5)	92,8 (49,8; 113,8),	p 1-2=0,4 p 2-3=0,1 p 1-3 =0,04
Лептин после лечения	23,5(20,2;54,6)	33,2(27,6;65,9)	53,4 (30,1;90,1)	p 1-2=0,4 p 2-3=0,7 p 1-3 =0,6
p с исходным	p=0,005	p=0,2	p=0,2	
Адипонектин исходно (нг/мл)	15,0 (10,5;16,0)	16,0 (14,5;26,3)	28,0 (15,5;34,0)	p 1-2=0,1 p 2-3=0,1 p 1-3=0,004
Адипонектин после лечения	17,5 (16,0;22,0)	19,0 (16,5;26,0)	27,5 (21,5;29,8)	p 1-2=0,4 p 2-3=0,3 p 1-3=0,06
p с исходным	p=0,02	p= 0,8	p=0,6	
Эндотелин-1 исходно (фмоль/мл)	0,4 (0,2;0,7)	0,4 (0,1;0,8)	0,7 (0,4;0,9)	p 1-2=0,3 p 2-3=0,2 p 1-3=0,2
Эндотелин-1 после лечения	0,06 (0,01;0,1)	0,1 (0,0;0,3)	0,2 (0,0;0,4)	p 1-2=0,1 p 2-3=0,2 p 1-3=0,3
p с исходным	p=0,04	p=0,2	p=0,2	

Таким образом, наши данные свидетельствуют об эффективности комплексной терапии, включающей сибутрамин, направленной на снижение веса у женщин с различными формами ожирения. Большой успех достигается у пациенток с метаболически здоровым ожирением, у которых дополнительно улучшаются лабораторные признаки сердечно-сосудистого поражения.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с ожирением уровни лептина, серотонина, грелина, эндотелина-1 превышают значения здоровых лиц. Женщины, с метаболически осложненной формой ожирения, характеризуются более высоким содержанием серотонина и грелина, по сравнению с метаболически здоровой формой ожирения. Маркеры сердечно-сосудистого риска связаны с антропометрическими данными, уровнем лептина, выраженностью тревоги, и их уровни не отличаются при различных формах ожирения у женщин.

2. Уровни лептина, грелина, эндотелина-1, серотонина коррелируют между собой, а также с антропометрическими характеристиками. Содержание серотонина крови значительно выше у лиц с ожирением, коррелирует с его степенью, а также выраженностью метаболических и тревожно-депрессивных расстройств.

3. Комплексная терапия ожирения с включением сибутрамина приводит к достоверному снижению массы тела, уменьшению сердечно-сосудистого риска за счет улучшения показателей лептина, эндотелина-1, адипонектина, индекса лептин/адипонектин. Эффективность терапевтического комплекса определяется метаболическим фенотипом ожирения, уровнем серотонина, грелина и психо-эмоциональным статусом.

4. Лучшего результата по снижению массы тела за 6 месяцев лечения достигают женщины с метаболически здоровым ожирением, исходно невысоким уровнем серотонина и грелина, а также в отсутствии проявлений тревоги.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с ожирением необходимо определять уровень серотонина до начала терапии ожирением

2. Пациенткам с ожирением рассчитывать индекс лептин/адипонектин для интегральной оценки сердечно-сосудистого риска и его мониторинга у лиц с ожирением.

3. Установлена необходимость снижения массы тела более чем на 10%, у женщин с метаболически здоровым ожирением с целью устранения риска сердечно-сосудистых событий.

4. Комплексная терапия необходима всем пациенткам с ожирением и эффективна вне зависимости от наличия метаболических расстройств.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ

1. Аникина Н.В. Динамика гормонов, влияющих на энергообмен, у женщин с ожирением при снижении массы тела / Н.В.Аникина, Е.Н.Смирнова // Уральский медицинский журнал. – 2013. - №7 (112). – С. 93-96.
2. Аникина Н.В. Динамика гормонов крови при снижении массы тела на фоне применения сибутрамина / Н.В.Аникина, Е.Н. Смирнова // Врач-аспирант. – 2015. - №3.2 (70). – С. 276-280.
3. Аникина Н.В. Значение серотонина крови для эффективного снижения массы тела у женщин с ожирением/ Н.В.Аникина, Е.Н.Смирнова // Ожирение и метаболизм. – 2015. -12 (3). – С. 31-35
4. Аникина Н.В. Психоэмоциональный статус и уровень серотонина у женщин с ожирением. [Электронный ресурс] / Н.В.Аникина, Е.Н. Смирнова // Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал. – 2015. - №3.- URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=19229>.
5. Аникина Н.В. Динамика уровня гормонов при снижении массы тела у женщин с ожирением / Н.В. Аникина, Е.Н.Смирнова, С.Г.Шулькина// Врач. – 2016. - №4. – С. 53-55.

Работы, опубликованные в других изданиях

6. Аникина Н.В. Влияние исходных гормонально-метаболических на динамику снижения массы тела у женщин с ожирением / Н.В.Аникина, Е.Н.Смирнова // «Бюллетень северного государственного медицинского университета» Архангельск, 2011г. -№1.- С. 191
7. Аникина Н.В. Пищевое поведение у женщин с ожирением / Н.В.Аникина, Е.Н.Смирнова // Материалы I-ой Научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии» Екатеринбург, 18 июня 2011г. - с. 11-12.
8. Аникина Н.В. Эффективность снижения массы тела в зависимости от исходных метаболических нарушений / Н.В.Аникина, Е.Н.Смирнова // Материалы II-ой Научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии» Екатеринбург, 2012г. - с.15
9. Аникина Н.В. Динамика уровня серотонина при снижении массы тела у женщин с метаболическим синдромом на фоне приема препарата редуксин /Аникина Н.В., Смирнова Е.Н.// «Фармакотерапия» Москва, 2013г. – с. 20-21.
- 10.Аникина Н.В. Динамика уровня серотонина при снижении массы тела при метаболическом синдроме / Аникина Н.В., Смирнова Е.Н.// VI Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет XXI века – время объединения усилий» Москва, 26-29 мая 2013г. - с.201.
- 11.Аникина Н.В. Значение базального уровня серотонина для снижения

массы тела у женщин / Аникина Н.В., Смирнова Е.Н.// Материалы II Всероссийского конгресса с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии» Москва, 25-28 мая 2014г. - с.220.

12. Аникина Н.В. Влияние динамики снижения массы тела на прогноз сердечно - сосудистых событий /Аникина Н.В., Смирнова Е.Н.// Материалы 5-ой Научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального округа «Актуальные проблемы современной эндокринологии» Екатеринбург, 2015г.- с.10-12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1Л, 2Л, 3Л – подгруппы с различным эффектом лечения

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИМТ – индекс массы тела

Л/А – лептин/адипонектин

МС – метаболический синдром

МЗО – метаболически здоровое ожирение

ОБ – окружность бедер

ОМО – метаболически осложненное ожирение

ОТ – окружность талии

ПП – пищевое поведение

РТ – реактивная тревожность

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно – сосудистые заболевания

СТГ- соматотропный гормон

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиреотропный гормон

ХС – холестерин

PROCAM- Prospective Cardiovascular Munster Study